

Patiënt-gerapporteerde uitkomst van auto-immuun encefalitis

Gepubliceerd: 31-08-2021 Laatste bijgewerkt: 28-09-2024

1. Het meten van de klinische uitkomst van patiënten met een auto-immune encefalitis over de tijd. 2. Het evalueren van bestaande PROMS, ontwikkeld voor andere (neurologische) aandoeningen, voor patiënten met een auto-immuun encefalitis. 3. Het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Centraal zenuwstelsel infecties en ontstekingen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON50854

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De PROMISE studie

Aandoening

- Centraal zenuwstelsel infecties en ontstekingen

Synoniemen aandoening

autoimmuun encefalitis, autoimmuun hersenontsteking

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Dioraphte

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Autoimmuun encefalitis, Cognitie, Patient-gerapporteerde uitkomstmaten,

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De klinische uitkomst van patiënten met een auto-immuun encefalitis over de tijd, ook voor verschillende subtypes van auto-immuun encefalitis.

Secundaire uitkomstmaten

Valide, ziektespecifieke patiënt-gerapporteerde uitkomstma(a)t(en), met onderscheidende waarde in zowel de acute als de chronische fase van de ziekte.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De eerste notie van een soort auto-immune encefalitis dateert van de vorige eeuw, toen de "paraneoplastische neurologische syndromen" werden ontdekt. Aangenomen wordt dat deze aandoeningen het gevolg zijn van een cytotoxische, door T-cellen gemedieerde ontstekingsreactie op intracellulaire antigenen die vrijkomen bij de apoptose van tumorcellen. De geactiveerde immuuncellen veroorzaken neuronale sterfte, resulterend in gliosis en uiteindelijk (mesiotemporale) sclerose. Deze aandoeningen reageren slechts beperkt op (immuun)therapie. De gevolgen op lange termijn zijn vaak aanzienlijk en blijvend.

In het eerste decennium van deze eeuw werd een tweede groep van neurologische auto-immuun syndromen ontdekt. Deze syndromen zijn B-cel gemedieerd. In tegenstelling tot de klassieke paraneoplastische of "onconeurale" antilichamen houdt deze groep antilichamen niet altijd verband met maligniteiten. De B-cellen kunnen ook geactiveerd worden door een virus, bijvoorbeeld na een Herpes Simplex encefalitis, of het kan idiopathisch zijn. De geactiveerde B-cellen produceren antilichamen gericht tegen neuronale oppervlakteantigenen. Dit kunnen componenten zijn van presynaptische ionenkanalen, die betrokken zijn bij het vrijkomen van neurotransmitters, of postsynaptische receptoren voor neurotransmitters. De antilichamen in deze groep van neurologische aandoeningen worden verondersteld rechtstreeks pathogeen te zijn. Zij kunnen als antagonist van de neurotransmitter werken, blokkering en internalisatie van receptoren veroorzaken, of als signaaleiwit voor natuurlijke killercellen fungeren, met neuronale dood tot gevolg.

Veel voorkomende klinische symptomen zijn cognitieve en gedragsstoornissen, toevallen, bewegingsstoornissen, ataxie en autonome ontregeling. De incidentie van deze nieuwe categorie neurologische aandoeningen neemt snel toe naarmate de kennis over de aandoeningen toeneemt en de erkenning ervan toeneemt. De aandoeningen zijn potentieel beter te behandelen met immunotherapie, gericht op onderdrukking van de ontstekingsreactie en depletie van antilichamen. Niettemin lijden veel patiënten aan aanhoudende neurocognitieve stoornissen, psychiatrische symptomen en epilepsie. Dit is tot nu toe niet uitvoerig bestudeerd.

In de literatuur over de prognose van auto-immuun encefalitis wordt het resultaat meestal uitgedrukt in een score op de modified Ranking Scale (MRS). De mRS is ontwikkeld voor acute neurovasculaire aandoeningen en houdt geen rekening met de veel voorkomende neurologische stoornissen van onze beoogde populatie.

Doel van het onderzoek

1. Het meten van de klinische uitkomst van patiënten met een auto-immune encefalitis over de tijd.
2. Het evalueren van bestaande PROMS, ontwikkeld voor andere (neurologische) aandoeningen, voor patiënten met een auto-immuun encefalitis.
3. Het ontwikkelen en valideren van ziektespecifieke patiëntgerapporteerde uitkomstmaten, met discriminerende waarde in zowel de acute als de chronische fase van een auto-immuun encefalitis.

Onderzoeksopzet

Het centrum voor neuro-inflammatoire aandoeningen van het Erasmus MC is een door de NFU erkend expertisecentrum. De onderzoekslijn naar auto-immuun encefalitis, voert voornamelijk translationeel onderzoek uit. De PROMISE studie is een deels cross-sectionele, deels prospectieve exploratieve observationele cohort studie, uitgevoerd in een landelijk klinisch cohort van patiënten met een auto-immuun of paraneoplastische encefalitis.

We zullen beginnen met een literatuurstudie naar eerder toegepaste uitkomstmaten in de encefalitis literatuur. We zullen ons zowel richten op auto-immune encefalitis als op infectieuze encefalitis. De eerder toegepaste uitkomstmaten zullen worden onderverdeeld in categorieën, d.w.z. (1) objectieve somatische uitkomsten, (2) objectieve cognitieve uitkomsten, (3) subjectieve (bijv. door patiënt en verzorger gerapporteerde) uitkomstmaten, (4) diagnostische metingen (bijv. lab, beeldvorming en elektrofysiologische metingen) en (5) beschrijvende klinische gegevens (bijv. aantal dagen in het ziekenhuis, aantal dagen op een Intensive Care Unit, ontslagbestemming).

Gegevens over somatische uitkomsten, diagnostische metingen en beschrijvende

klinische gegevens zullen meestal worden of zijn verzameld als onderdeel van de standaard klinische zorg voor deze populatie. Daarnaast zullen cognitieve testen en patiënt- (en verzorger-)gerapporteerde uitkomstmaten worden afgenomen, geselecteerd uit bovengenoemd literatuuronderzoek.

Voor alle eerder toegepaste cognitieve testen en PROM's, zullen we evalueren welk construct het beoogt te meten (bv. 'executief functioneren', 'functionaliteit' of 'kwaliteit van leven'), de tijd en moeite om het in te vullen en de 'content validity' voor de beoogde populatie. Op basis van deze evaluaties zullen we een selectie maken van mogelijk relevante meetinstrumenten en individuele items uit deze instrumenten, en een 'item pool' genereren.

We zullen een focusgroep samenstellen van patiënten die representatief zijn voor onze beoogde populatie om input te leveren over aanvullende mogelijk relevante onderwerpen. We zullen deze kwalitatieve gegevens coderen en ze in de itempool opnemen.

Na het selecteren en ontwikkelen van ziektespecifieke items, zullen we gegevens verzamelen over de itempool in het cross-sectionele cohort. Met deze gegevens zullen we een kwantitatieve analyse uitvoeren van de validiteit, betrouwbaarheid, redundantie en moeilijkheidsgraad van de items, door toepassing van zowel de Klassieke Test Theorie (CTT) als de Item Response Theorie (IRT). Deze statistische methoden zullen de optimale combinatie van items en scoringsformats identificeren, om alle niveaus van ernst van de ziekte te omvatten, en ze op een lineaire, intervalschaal plaatsen om waarde toe te kennen aan het resultaat (per construct) van individuen. Dit zal leiden tot een psychometrisch robuuste ziektespecifieke (set van) uitkomstma(t)en).

We zullen een subgroep van 10 tot 20 patiënten van het cross-sectionele cohort vragen om de ontwikkelde instrumenten twee keer in te vullen, met een interval van twee weken, om de test-hertest betrouwbaarheid vast te stellen.

We zullen de convergente (construct) validiteit van de ontwikkelde maatregel(en) analyseren door de gegenereerde uitkomstwaarden te vergelijken met scores op bestaande uitkomstmaten die gericht zijn op dezelfde constructen. Aangezien de item pool voornamelijk zal bestaan uit items van bestaande uitkomstmaten, kunnen scores worden berekend om te worden vergeleken met nieuwe PROM-waarden zonder noemenswaardige extra tijdsbelasting. De nieuw gegenereerde PROM-waarden zullen ook worden vergeleken met een door de patiënt gerapporteerde VAS-score voor elk construct (schaal van 0 tot 100). Om het discriminerend vermogen van de ontwikkelde maatregel(en) te evalueren, zullen we de gegenereerde uitkomsten vergelijken (1) tussen subgroepen van respondenten met verschillende niveaus van ernst in (persisterende) neurologische tekorten, gebaseerd op de cognitieve testen en mRS scores, en (2) met beschikbare normatieve referentiegegevens uit de literatuur.

De volgende stap is het implementeren van een gestructureerde follow-up van het

prospectieve cohort, voorlopig eindigend op twee jaar na de diagnose. Met de longitudinale gegevens zullen wij de longitudinale responsiviteit van het meetinstrument evalueren.

Inschatting van belasting en risico

Het merendeel van de contactmomenten zal in overeenstemming zijn met de standaard klinische zorg voor patiënten met een auto-immuun encefalitis. De Patient-Reported Outcome Measures (PROM's) en een deel van de cognitieve testen zijn aanvullend. Als de patiënt niet primair in het Erasmus MC wordt behandeld, streven we ernaar om naar de verwijzend kliniek te reizen indien reizen naar het Erasmus MC te belastend is. Op deze manier proberen we de inspanning voor de patiënten te minimaliseren.

Aan deelname zijn geen risico's verbonden; vragen en tests kunnen als tijdrovend of confronterend worden ervaren. Het invullen van de PROM's zal maximaal zeven keer 40-80 minuten vragen, afhankelijk van waar in het ziektebeloop de patiënt zich bevindt bij inclusie.

De voornaamste voordelen van deze studie voor de bevolking zijn (1) de ontwikkeling van een maat om de (te verwachten) uitkomst uit te drukken in informatievere termen voor de patiënt en (2) een uitkomstmaat die gevoeliger is voor subtiele veranderingen, waardoor de power van toekomstige studies toeneemt.

Een potentieel voordeel voor de individuele patiënten in de studie is dat zij nauwlettend worden gevolgd. Veranderingen kunnen daardoor sneller worden opgemerkt en er kan eerder op worden gehandeld. De tests vervangen echter niet een volledig neuropsychologisch onderzoek dat voor diagnostische of therapeutische doeleinden wordt uitgevoerd.

Aangezien de te onderzoeken syndromen juist bestaan uit cognitieve stoornissen en een lager bewustzijnsniveau, kunnen de doelstellingen niet worden bereikt zonder geïnccludeerde proefpersonen op te nemen en te bestuderen.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Doctor Molewaterplein 40
Rotterdam 3015GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Doctor Molewaterplein 40
Rotterdam 3015GD
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. (Jong)volwassenen vanaf 16 jaar;
2. Beheersing van de Nederlandse taal;
3. Heeft een hoge klinische verdenking op een autoimmuun encefalitis of paraneoplastisch neurologisch syndroom;
4. Auto-antistoffen zijn gedetecteerd in serum en/of liquor met cell-based assay en bevestigd met immunohistochemie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Onmogelijk de uitkomst gerelateerd aan de autoimmuun encefalitis vast te stellen door pre-existente comorbiditeiten, geobjectiveerd als een mRS van boven de twee.
2. De patiënt of wettenlijk vertegenwoordiger geeft geen toestemming voor deelname.
3. De patiënt trekt zich terug uit het onderzoek na initiële toestemming.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 19-09-2021

Aantal proefpersonen: 400

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-08-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register

CCMO

ID

NL77821.078.21