

Dubbelblind cross-overonderzoek om de veiligheid en werkzaamheid van Adaptive Deep Brain Stimulation, geleverd door het AlphaDBS-systeem, te evalueren bij patiënten met de ziekte van Parkinson

Gepubliceerd: 19-05-2021 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Het doel van deze studie is het beoordelen van de veiligheid en de potentiële effectiviteit van gepersonaliseerde Local Field Potential (LFP)-gebaseerde adaptive Deep Brain Stimulation (aDBS), met behulp van de implanteerbare pulsgenerator (IPG),...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55259

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een onderzoek met Adaptive DBS bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

Aandoening

- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

Morbus Parkinson, ziekte van Parkinson

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Newronika SpA

Overige ondersteuning: industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: adaptive DBS, AlphaDBS, Deep Brain Stimulation, Ziekte van Parkinson

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheidsanalyse (primaire doelstelling): de veiligheid zal worden geëvalueerd bij alle gerandomiseerde patiënten die ten minste één van de behandelingen ondergaan. Het zal daarin de vergelijking opnemen van: 1) TEED geleverd aan de patiënt tijdens aDBS en cDBS experimentele sessies; 2) AE's tijdens de 2 stimulatiemodi.

Secundaire uitkomstmaten

Preliminair werkzaamheidsanalyse (secundair doel): de klinische werkzaamheid zal worden geëvalueerd door middel van intention-to-treat-analyse. Verkennende analyse zal worden uitgevoerd om beknopte gegevens te verkrijgen om beslissingen over toekomstige klinische ontwikkelingsfasen te kunnen nemen. Verschillen in klinische eindpunten wanneer patiënten aDBS of cDBS krijgen, zullen worden vergeleken door middel van geschikte statistische tests. Het tijdsverloop van UPDRS III scores, motorische symptomen fluctuaties, "time off" en "time on" zoals verzameld door Patiëntendagboeken en UDysRS tijdens aDBS- en cDBS-behandelingen zal worden vergeleken.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dopaminerge medicijnen zijn effectief in de behandeling van PD motorische symptomen, maar hun effectiviteit neemt af na verloop van tijd. Het gebruik van levodopa, de meest effectieve PD medicatie, wordt geassocieerd met de ontwikkeling van motorische schommelingen op korte termijn, en met onomkeerbare motorische schommelingen tijdens langdurig gebruik. Deep Brain Stimulation (DBS) maakt gebruik van een medisch apparaat, vergelijkbaar met een hartpacemaker, om zorgvuldig gecontroleerde elektrische stimulatie te geven aan nauwkeurig bepaalde gebieden in de basale ganglia.

DBS bleek effectief te zijn bij het verbeteren van de belangrijkste symptomen van de ziekte van Parkinson (PD) in lange termijn follow-up studies (Kleiner-Fishman et al, 2003; Krack et al, 2003) en momenteel is DBS de chirurgische behandeling bij uitstek voor PD-patiënten met medicijnresistente motorische schommelingen, dyskinesieën, en refractaire tremor. In het bijzonder is aangetoond dat DBS van de subthalamische kern (STN) de motorische symptomen van PD, levodopa-geïnduceerde complicaties en de algemene kwaliteit van leven verbetert.

Echter, de huidige apparaten leveren DBS met constante stimulatieparameters, dus controleren niet de typische klinische schommelingen, en passen niet de stimulatieparameters aan op de klinische kenmerken, dus:

1) Er is een voorbijgaande opsomming van de effecten als gevolg van DBS en farmacologische therapie die leidt tot motorische (dyskinesieën en dystonie) en niet-motorische bijwerkingen (hypomanie of impulscontrole stoornissen) bij veel patiënten;

2) De overmatige en onnodige elektrische stimulatie in de loop van de tijd kan de resterende fysiologische functies van de basale ganglia verstoren en zo bijdragen (Chen e.a., 2006) aan de ontwikkeling van neurologische complicaties zoals spraak-, evenwichts- en loopstoornissen en mogelijk ook aan de cognitie.

Met name de afname van de spreekvaardigheid, het meest voorkomende neveneffect van STN-DBS, werd in verband gebracht met de invloed van stimulatie op de klinkende neurale paden.

Adaptieve DBS (aDBS) strategieën zijn voorgesteld om moment-voor-moment stimulatieparameters automatisch aan te passen aan de klinische symptomen van de patiënt, op een gesloten-lus manier (Marceglia e.a., 2007; Priori e.a., 2013), waardoor de bovengenoemde beperkingen worden vermeden.

Newronika heeft het "AlphaDBS" Systeem ontwikkeld, het eerste stand-alone systeem dat stimulatie kan leveren op een closed-loop adaptieve "real-time" manier, met behulp van een biosignaal opgenomen van dezelfde macro-elektroden die routinematig zijn geïmplanteerd voor DBS, als een invoervariabele. AlphaDBS werd bedacht en gemaakt om optimale en gepersonaliseerde controle van de PD symptomen te bieden.

Het "AlphaDBS"-systeem registreert en verwerkt het bètabandvermogen en gebruikt het als een invoervariabele voor het adaptieve algoritme dat elke seconde een

nieuwe stimulatieamplitude berekent, zodat de patiënt alleen "echte" benodigde stimulatie krijgt.

De informatie over de veiligheid en doeltreffendheid van aDBS op lange termijn blijft echter beperkt. Tot nu toe hadden studies die de effectiviteit en veiligheid van aDBS met die van cDBS vergelijken, om technische redenen, intrinsieke beperkingen. De beschikbaarheid van de AlphaDBSipg, de Implantable Pulse Generator (IPG) component van het "AlphaDBS" Systeem, zal het voor het eerst mogelijk maken om dergelijke beperkingen te overwinnen. In deze first-in-man studie willen we de veiligheid en de potentiële voordelen van aDBS, geleverd via het "AlphaDBS" Systeem, evalueren.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is het beoordelen van de veiligheid en de potentiële effectiviteit van gepersonaliseerde Local Field Potential (LFP)-gebaseerde adaptive Deep Brain Stimulation (aDBS), met behulp van de implanteerbare pulsgenerator (IPG), "AlphaDBS" System, bij patiënten met de ziekte van Parkinson (PD), chronisch geïmplantéerd in de subthalamische kern (STN) voor DBS, op het moment van de IPG-vervanging.

Het primaire doel zal zijn om de veiligheid en verdraagbaarheid van het "AlphaDBS" Systeem te evalueren, wanneer het gebruikt wordt in de cDBS- en aDBS-modus. De bepaling van de veiligheid en verdraagbaarheid zal gebaseerd zijn op de volgende eindpunten:

- Het optreden van apparaatgerelateerde ongewenste voorvallen.
- Afname van de totale elektrische energie die aan de patiënt wordt geleverd (TEED).

Secundaire doelstelling zal zijn om de potentiële effectiviteit van aDBS en "AlphaDBS" System usability te evalueren.

De werkzaamheid zal worden geëvalueerd aan de hand van de volgende secundaire maatregelen:

- Evaluatie van PD-gerelateerde motorische symptomen (d.w.z. bradykinesie, stijfheid en tremor in rust) en hun fluctuaties door middel van herhaalde klinische evaluaties (met behulp van de Unified Parkinson Rating Scale -UPDRS-deel III).
- Evaluatie van dyskinesie en de schommelingen ervan door herhaalde klinische beoordelingen (met behulp van de Unified Dyskinesia Rating Scale - UDysRS en draagbare systemen).
- Evaluatie van "Time On" met en zonder dyskinesie en "Time Off", beoordeeld via de Patiëntendagboek.

De bruikbaarheid wordt geëvalueerd door middel van bruikbaarheidsvragenlijsten.

Verkennde doelstellingen omvatten evaluatie van DBS geassocieerde tekorten, door middel van de DBS Impairment Scale (DBS-IS) en evaluatie van de effecten van aDBS op de spraak.

Onderzoeksopzet

Dit is een first-in-man studie van de IPG die deel uitmaakt van "AlphaDBS" System, en het is ontworpen om de veiligheid van het apparaat en de potentiële effectiviteit van een aDBS closed-loop methode bij patiënten met PD te beoordelen.

De studie is ontworpen als een cross-over studie die gebruik maakt van conventionele DBS (cDBS) als controle.

Het onderzoeksprotocol is georganiseerd in twee fasen: de "korte termijn follow-up" en de "lange termijn follow-up".

PD-patiënten die een IPG-vervanging nodig hebben, worden geselecteerd om na te gaan of ze in aanmerking komen voor inschrijving.

Voor de "korte termijn follow-up" zullen gerandomiseerde patiënten 2 dagen experimentele sessies ondergaan (d.w.z. één per type stimulatiemodus, cDBS en aDBS), in een goed gecontroleerde omgeving (d.w.z. tijdens de hospitalisatie).

Dit deel van de studie zal informatie verzamelen over de veiligheid en de doeltreffendheid van de eindpunten zoals beoordeeld door ervaren neurologen.

Patiënten die geen ernstige bijwerkingen ondervinden en die door de neuroloog geschikt worden geacht, komen in aanmerking voor voortzetting van de "lange termijn follow-up" fase (d.w.z. 1 maand) in hun "thuis"-omgeving. Het "AlphaDBS" Systeem zal de stimulatie in aDBS of cDBS modus leveren, gedurende twee weken in elke modus.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De studiebehandeling, adaptieve DBS (aDBS), zal worden getest in vergelijking met conventionele DBS (cDBS). Na het opzetten van een gepersonaliseerd algoritme en de "AlphaDBS" systeemkalibratie, zullen de patiënten willekeurig worden toegewezen aan een van de stimulatiemodus sessies (d.w.z. aDBS of cDBS). De studie zal bestaan uit een hospitalisatie fase waarin de patiënten een operatie zullen ondergaan voor het verwijderen van de oude IPG, het implantaat van het "AlphaDBS" Systeem en het opzetten van het gepersonaliseerde algoritme. Vervolgens zullen de patiënten worden gerandomiseerd tot ofwel aDBS of cDBS stimulatie (een dag in elke modus), en op de vierde dag doorlopend naar de tweede fase van het protocol waar ze zullen worden blootgesteld aan extra 28 dagen van DBS (14 dagen in elke modus).

Inschatting van belasting en risico

Verwachte ongewenste voorvallen en nadelige gevolgen van het hulpmiddel; Gezien de uitgebreide tests op de proefbank en de dier- en klinische studies die zijn uitgevoerd, kan redelijkerwijs worden verwacht dat het hulpmiddel technisch succesvol zal zijn en dat het zal functioneren zoals bedoeld.

De vervanging van een DBS IPG brengt risico's met zich mee en we verwachten dat de patiënt die met de AlphaDBSipg is geïmplant, zal worden blootgesteld aan

dezelfde proceduregerelateerde risico's die voor andere DBS-systemen op de markt zijn gemeld.

Deze risico's zijn de risico's die gewoonlijk gepaard gaan met IPG-vervangingschirurgie en worden beschreven in het protocol in paragraaf 7.5. Mogelijke DBS-complicaties kunnen zich voordoen, die ook worden beschreven in paragraaf 7.5.

Verwachte klinische voordelen

De potentiële voordelen van deze studie zijn tweeledig:

Persoonlijke voordelen: Als patiënten akkoord gaan met deelname aan het onderzoek, kunnen ze al dan niet individuele voordelen ervaren. In feite is het "AlphaDBS" systeem het eerste DBS systeem dat in staat is om adaptieve en conventionele DBS te leveren. De verwachte voordelen van het gebruik van de aDBS-benadering zijn onder andere:

- o algemene vermindering van de elektrische energie die aan de weefsels wordt geleverd
- o algemene vermindering van de UIT-tijd van de patiënt (vergelijkbaar met wat in cDBS wordt waargenomen)
- o algemene verhoging van de AAN-tijd van de patiënt zonder lastige dyskinesie
- o verbetering van de effectiviteit bij het verminderen van bradykinesie, stijfheid en tremor (vergelijkbaar met wat is waargenomen bij cDBS)
- o reductie "levodopa-geïnduceerde dyskinesie".
- o verbetering van de spraak-, evenwichts- en loopproblemen in verbandstaande met stimulatie.

Algemene voordelen: Als de resultaten van de proef veelbelovend zijn.

PD-patiënten zullen een nieuw innovatief apparaat voor DBS hebben dat de levering van adaptieve DBS mogelijk maakt.

De neuroloog en/of de patiënt zal dus de mogelijkheid hebben om te kiezen tussen cDBS en aDBS. Patiënten die behandeld worden met aDBS zouden een betere levenskwaliteit kunnen ervaren en, een vereenvoudiging van het patiëntenbeheer tijdens de "stabilisatieperiode" die normaal bij patiënten na een DBS-implantaat optreedt, waardoor het aantal bezoeken en oproepen aan de behandelende neuroloog om de DBS-programmeerinstellingen te finetunen, zal worden verminderd. Meer in het algemeen zullen er voordelen zijn voor de hele PD gemeenschap*

Contactpersonen

Publiek

Newronika SpA

via T.Tasso 1

Cologno Monzese (MI) 20093
IT

Wetenschappelijk

Newronika SpA

via T.Tasso 1
Cologno Monzese (MI) 20093
IT

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Diagnose van idiopathische PD;
2. Subject wordt bilateraal behandeld met DBS in de STN met behulp van een Medtronic Activa PC of Activa RC IPG (monokanaals of tweekanaals);
3. DBS-implantaat gedurende ten minste 3 jaar en waarvan de batterij binnen 12 maanden na toestemming moet worden vervangen;
4. Patiënten moeten in staat zijn het document voor geïnformeerde toestemming te begrijpen en te ondertekenen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten met een ernstige cognitieve achteruitgang, als gevolg van MoCA-evaluatie (MoCA-score < 10) ;
2. Patiënten met grote psychiatrische problemen of een andere aandoening die,

op basis van de mening van de arts, de uitvoering van het onderzoek zou kunnen verstoren (bv. ernstige depressie, psychose, enz.);

3. Patiënten met een medische aandoening die de

DBS-batterijvervangingsoperatie kan verstoren (bv. ernstige hypertensie, actieve kanker, inname van medicijnen die de stolling verstoren, enz.);

4. Noodzakelijke vervanging of herpositionering van de afleidingen tijdens de IPG-vervangingsprocedure;

5. Patiënten met > 10 recurrenente valpartijen in de 3 maanden voorafgaand aan de toestemming;

6. Patiënten die een onderbreking van DBS-stimulatie niet kunnen verdragen gedurende ten minste 30 min;

7. Patiënten die minder dan één levodopa-dosis per dag innemen;

8. Patiënten bij wie geen intraoperatieve LFP's opgenomen worden van een contactpaar, tijdens de IPG-vervangingsprocedure;

9. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	AlphaDBS system
Registratie:	Geregistreerd voor ander gebruik dan zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-05-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	ID
ClinicalTrials.gov	NCT04681534
CCMO	NL73291.068.20