

Het detecteren van geneesmiddeleffect in ALS patiënten door gebruik te maken van elektrofysiologische biomarkers

Gepubliceerd: 10-04-2024 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Het primaire onderzoeksdoel van deze studie is vaststellen of motorneuron exciteerbaarheid betrouwbaar gebruikt kan worden om het effect van Riluzole in ALS patiënten te meten. Secundaire doelen zijn het bepalen van de associatie tussen steady-state...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Neuromusculaire aandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON56704

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Elektrofysiologische biomarkers in ALS patiënten

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

ALS, Amyotrofische Laterale Sclerose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Neurologie

Overige ondersteuning: ALS Stichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Amyotrofische Laterale Sclerosis, Elektrofysiologische biomarkers, Geneesmiddelenontwikkeling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Metingen van de exciteerbaarheid van de zenuw. Verschillende metingen in het nerve-excitability protocol geven ons informatie over verschillende betrokken ionkanalen.

Secundaire uitkomstmaten

Metingen van de exciteerbaarheid van de zenuw. Verschillende metingen in het nerve-excitability protocol geven ons informatie over verschillende betrokken ionkanalen. Tevens: CMAP scan ter vaststellen van aantal functionele motor units / zenuwvezels), hun grootte en stabiliteit.

Riluzole- en neurofilament bloedwaarden. Klinische testen: ALSFRS-R scorelijst, krachtmeting van de hand, neurologisch lichamelijk onderzoek, longfunctietest.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Amyotrofische Laterale Sclerose (ALS) is een dodelijke ziekte, welke wordt gekenmerkt door progressief afsterven van de zenuwcellen die de spieren aansturen (de motorische zenuwcellen). De gemiddelde overleving is ongeveer drie tot vijf jaar na start van klachten. Hoewel er zeer hard gewerkt wordt om een geneesmiddel te vinden, is dit tot dusver erg moeizaam gebleken. Een grote uitdaging is de vertaling van preklinische resultaten (bijv. verkregen uit celmodellen en/of dierproeven) naar klinische resultaten bij patiënten. Deze vertaalslag lijkt lang niet altijd goed te gaan, mede omdat er geen manier is om tijdens wetenschappelijk onderzoek in patiënten aan te tonen dat het medicijn op een juiste manier zijn weg door het lichaam heeft gevonden, en dus daadwerkelijk op de plek van bestemming aankomt. Door het ontbreken van

deze controle kunnen onderzoekers niet vroegtijdig vaststellen of een medicijn kans van slagen heeft. Daarnaast laat diagnostiek bij ALS patiënten nog lang op zich wachten (gemiddeld genomen 8-10 maanden), terwijl bij proefdieren pre-symptomatisch met behandeling gestart kan worden. Ook ontbreekt een gevoelige, objectieve uitkomstmaat om het effect van medicijnen te meten. Dit wordt nu gemeten in bijvoorbeeld overleving (echter dit duurt zeer lang), ofwel in bijvoorbeeld een subjectieve beoordeling van kracht die een patiënt kan uitoefenen. Zodoende zorgt het ontbreken van een goede, objectieve methode om het effect van een medicijn vroegtijdig vast te stellen dat we geld, tijd, en de levens van onze patiënten verliezen.

Het meten van elektrische signalen als mogelijke oplossing?

Bekend is dat de motorische zenuwcellen bij ALS erg gevoelig zijn om te ontladen. Dit betekent dat de zenuw een lagere prikkel nodig heeft dan normaal om zijn spieren te activeren: hij is verhoogd exciteerbaar. Deze verhoogde exciteerbaarheid is het resultaat van bepaalde ionkanalen (onder andere het Natrium kanaal) die zich anders gedragen, en is gekoppeld aan ziekteprogressie en overleving.

De exciteerbaarheid van een patiënt kunnen we onderzoeken middels een relatief nieuwe techniek: nerve excitability testing. Het belangrijkste voordeel van dit onderzoek is dat we het zowel in pre-klinische weefsels en cellen kunnen meten, als in levende ALS patiënten. Nerve excitability testing wordt nu in ALS onderzoek met grote interesse gevolgd, omdat we, als we middels deze techniek het functioneren van de ionkanalen kunnen meten, wellicht ook de beïnvloeding van deze ionkanalen door medicijnen kunnen meten. Hiermee hebben we voor het eerst een methode waarmee we het effect van medicijnen, objectief en snel in zowel preklinische modellen als mensen kunnen meten. Dit is recent voor het eerst geprobeerd door Geevasinga, met het enige middel tegen ALS op de markt: Riluzole. Vier weken na start van Riluzole kon Geevasinga vaststellen dat nerve-excitability in staat was om veranderingen in de werking van ionkanalen, teweeg gebracht door Riluzole, te meten. Deze studie was echter exploratief opgezet.

In dit onderzoek willen we met een verbeterd protocol zo goed mogelijk in kaart brengen of nerve-excitability het effect van een medicijn, in dit geval Riluzole, in kaart kan brengen. We voegen hierbij onder andere een extra subtest toe die specifiek op de natriumkanalen gericht is, gezien Riluzole hier het meeste effect op lijkt te hebben. Daarnaast onderzoeken we wat het effect is van Riluzole bloedspiegels op deze waarde, en meten we de veranderingen die Riluzole teweeg brengt op neurofilament; een afbraakproduct van zenuwen.

Doel van het onderzoek

Het primaire onderzoeksdoel van deze studie is vaststellen of motorneuron exciteerbaarheid betrouwbaar gebruikt kan worden om het effect van Riluzole in ALS patiënten te meten. Secundaire doelen zijn het bepalen van de associatie tussen steady-state riluzole spiegels en exciteerbaarheid, het steady-state riluzole spiegels en neurofilament levels, de hun relaties met mate van

ziekteprogressie bij patiënten met ALS, en de diagnostische waarde van exciteerbaarheid en CMAP scan metingen (om het aantal nog functionerende zenuwvezels te schatten).

Onderzoeksopzet

Observationeel longitudinaal onderzoek met in totaal 115 proefpersonen:

- 25 MND verdachte patiënten, zonder een definitieve diagnose ALS na diagnosedag
- 50 ALS patiënten

Daarnaast meten we 40 gezonde controles in grotendeels cross-sectioneel studieverband. Dit om de pathologische component in onze patiënten te identificeren.

Inschatting van belasting en risico

Het risico bij deelname is minimaal. De genoemde onderzoeken (elektrofysiologische metingen: CMAP scan en Nerve excitability onderzoek) zijn in meerdere METC-goedgekeurde onderzoeken op honderden proefpersonen toegepast, zonder complicaties. Sommige patiënten ervaren een tijdelijke lokale rode verkleuring ter plaatse van de elektrode, welke binnen 24 uur restloos wegtrekt. Het onderzoek wordt bij veruit de meeste mensen niet als pijnlijk ervaren, en anders is er ten alle tijden onmiddellijk de optie op te stoppen. Een deel van de patiënten valt zelfs in slaap tijdens het onderzoek.

Ten aanzien van de bloedafname (voor patiënten met ALS in deel 2) is er een kans op een kleine lokale bloeditstorting (blauwe plek). Om de kans hierop te minimaliseren worden patiënten alleen geprikt door kundig gecertificeerd ziekenhuispersoneel. Indien een patiënt vooraf al als zeer lastig te prikken wordt ingeschat, wordt de interne prikdienst gevraagd de bloedafname te faciliteren.

De belasting voor de patiënten bestaat uit de extra visits die geassocieerd zijn met deelname aan deze studie, en de daarbij gepaarde tijdsinvestering van gemiddeld 1,5 uur voor alle onderzoeken. Wij achten deze extra belasting aanvaardbaar, en schatten in dat we 2 a 3 van de 5 visits kunnen combineren met ziekenhuisafspraken.

Klinische testen, zoals de longfunctietest, spierkrachtmetingen (MRC; vigori hand held), neurologisch lichamelijk onderzoek en de ALS-FRS R kennen alleen geen risico's.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

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)

Voor de gehele studie:

- Leeftijd $\geq$ 18 jaar
- Ondertekend informed consent

Voor het eerste deel (diagnosedag, visit 1)

- Patiënten met verdenking Motorneuron ziekte
- Geen gebruik van Riluzole
- Deelname aan de NMZ Biobank (neuromusculaire biobank van het UMC Utrecht)

Voor het tweede deel (vijf seriële elektrofysiologische follow-up metingen)

- Diagnose ALS gesteld, volgens de Gold Coast Criteria of El Escorial Criteria
- Routinematig gebruik van Riluzole 2dd
- Een meetbare maximum CMAP van >2mV in de abductor pollucis brevis (APB)

Voor de zieke controle patiënten zonder definitieve ALS diagnose (1 elektrofysiologische follow up meting)

- Deelname in deel 1 van dit onderzoek (pre-diagnose meting)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een potentiële proefpersoon die voldoet aan een van de volgende criteria wordt uitgesloten van deelname aan dit onderzoek (zie C1-document, 4.3):

- Exclusie van deelname obv de Tricals profile risk calculator (een gevalideerde tool die potentiële proefpersonen op geschiktheid screent voor participatie in ALS onderzoek voor de 5 follow-up metingen)
- Leeftijd < 18 jaar
- Teken van neuropathieën die niet onder de MND vallen (zoals carpaal tunnel syndroom) op diagnose dag (deel 1)
- Medicatie die de werking van ionkanalen beïnvloed (behalve patiënten met ALS die Riluzole gebruiken binnen deel 2)
- Fysieke, psychologische, familiale, sociologische of geografische omstandigheden die naleving van het studieprotocol kunnen belemmeren. Oordeel is aan de onderzoekers

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-03-2024
Aantal proefpersonen:	115
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2024
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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
CCMO	NL85420.041.23