

Een flexibel elektrofysiologisch protocol voor het bestuderen van nieuwe kwantitatieve biomarkers in amyotrofische laterale sclerose

Gepubliceerd: 18-03-2025 Laatst bijgewerkt: 04-04-2025

Primaire doelstelling: Het onderzoeken van de longitudinale processen die leiden tot veranderde prikkelbaarheid en de degeneratie van de perifere motorneuronen. Secundaire doelstellingen: 1. Het bepalen van de waarde van maten uit de CMAP-scan,...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON57379

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EPHALS

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

Motor neuron ziekte, ziekte van Lou-Gehrig

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: ALS Stichting Nederland

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ALS, CMAP-scans, Elektrofysiologie, Excitability

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten:

- Maten rechtstreeks verkregen uit CMAP-scans met betrekking tot het verlies van motorische neuronen (MUNE, D50, CMAP-max, etc.)
- Maten rechtstreeks verkregen uit perifere prikkelbaarheidstests (SDTC, superexcitability, etc.)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten: maten rechtstreeks verkregen uit corticale prikkelbaarheidstesten (SICI, ICF) en uit RNS testen; klinische parameters van de functionele status (ALSFRS-R vragenlijst, lichamelijk onderzoek), genetische data, overleving en/of tijd tot beademingsondersteuning.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Rationale: Amyotrofische laterale sclerose (ALS) is een dodelijke neurodegeneratieve aandoening, gekenmerkt door het verlies van motorneuronen. De variabiliteit van de ziekte maakt diagnose en de ontwikkeling van behandelingen gecompliceerd. Recente inzichten in de pathofysiologie van ALS hebben de focus verschoven van een uniforme benadering naar gepersonaliseerde behandelingen, wat heeft geleid tot veelbelovende experimentele therapieën, waaronder Tofersen voor patiënten met de SOD-1 mutatie en lithium voor patiënten met de UNC13A/CC polymorfisme. Ondanks deze vooruitgangen is er een dringende behoefte aan kwantitatieve biomarkers om de voortgang van de ziekte te volgen, die ook betrouwbaar blijven ondanks de inherente heterogeniteit van ALS.

Elektrofysiologische technieken zijn waardevolle hulpmiddelen geworden voor het monitoren van ALS. De compound muscle action potential (CMAP)-scan is een snelle en praktische test, die waardevolle biomarkers kan bieden om de voortgang van de ziekte te volgen waardoor de efficiëntie van medicijnstudies zou kunnen worden verbeterd. Technieken om veranderingen in de prikkelbaarheid van perifere en corticale motorneuronen te volgen, welke voorspellend zijn voor ziekteprogressie en overleving, kunnen veelbelovende prognostische en farmacodynamische biomarkers opleveren. Door deze nieuwe technieken te combineren, kunnen we onze kennis over de pathologie en pathogenese van de ziekte vooruitbrengen. Dit kan op zijn beurt bijdragen aan de ontwikkeling en evaluatie van nieuwe geneesmiddelen. Er blijven echter kennishiaten bestaan, met name in het toepassen van deze technieken op meerdere spieren en in specifieke subgroepen van patiënten met genetische mutaties die ten grondslag liggen aan hun ziekte.

Om dit aan te pakken, stellen we een flexibel elektrofysiologisch protocol voor, dat twee basis reeksen met elektrofysiologische testen omvat waaraan gaandeweg aanvullende tests kunnen worden toegevoegd, afhankelijk van specifieke genetische subgroepen of praktische beperkingen. Deze aanpak stelt ons in staat om efficiënt niet-invasieve elektrofysiologische biomarkers te evalueren en te integreren in de klinische praktijk en het wetenschappelijk onderzoek.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Het onderzoeken van de longitudinale processen die leiden tot veranderde prikkelbaarheid en de degeneratie van de perifere motorneuronen.

Secundaire doelstellingen:

1. Het bepalen van de waarde van maten uit de CMAP-scan, toegepast op meerdere spieren, als biomarkers om de progressie van ALS te bepalen in geneesmiddelen studies.
2. Het vastleggen van longitudinale veranderingen in corticale motorneuronen en in de neuromusculaire transmissie, en het bepalen van de relatie tussen deze onderbelichte processen en veranderingen in perifere prikkelbaarheid en motorneuron degeneratie.
3. Het onderzoeken van genetische en fenotypische subgroepen om te bepalen of zij unieke elektrofysiologische veranderingen doormaken die van belang kunnen zijn voor deep-phenotyping en precision-medicine.

Onderzoeksopzet

observationeel onderzoek, cross-sectioneel en longitudinaal ontwerp.

Inschatting van belasting en risico

Alle toegepaste technieken zijn niet-invasief en vormen een uitbreiding van tests die worden uitgevoerd tijdens routine klinische diagnostische onderzoeken. Er zijn geen bekende risico's voor de opnames op basis van de literatuur en onze ervaring met eerdere CMAP-scans, prikkelbaarheidstesten- en geleidingsstudies waarbij RNS wordt uitgevoerd. Het meest ernstige ongewenste voorval tijdens corticale prikkelbaarheidstesten is een epileptische aanval. De gerapporteerde incidentie is echter zeer laag (2 in 100.000) en wordt daarom als uiterst onwaarschijnlijk beschouwd. Desondanks hebben we vanwege de ernst een procedure opgenomen in het protocol om de veiligheid van de deelnemers te waarborgen tijdens een epileptische aanval. Uiteindelijk betreft de belangrijkste belasting de tijdsinvestering van de deelnemers. Licht lichamelijk ongemak door elektrische stimulatie en kortdurende lokale huidroodheid door huidelektrode-gel kunnen optreden. Patiënten zullen indirect profiteren van de studie, omdat er meer bekend zal worden over pathogene mechanismen in ALS, wat op zijn beurt mogelijk kan leiden tot de ontwikkeling van behandelingsstrategieën gericht op de bescherming van motorische neuronen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

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)

1. Leeftijd ≥ 18 jaar bij screening
2. in staat om informed consent te geven en deel te nemen aan de studiehandelingen
3. Behoren tot de volgende groepen:
 - a) patiënten met ALS (o.b.v. de gereviseerde El-Escorial Criteria), PLS, PSMA
 - b) gezonde deelnemers zonder geschiedenis van zenuwbeknelingen (zoals carpaaltunnel syndroom), en zonder actieve neurologische, neuropsychiatrische of neuromusculaire aandoeningen.
 - c) familieleden van patiënten met een geschiedenis van ALS in de familie (ongeacht de aanwezigheid van een genetische mutatie of kennis hiervan) zonder geschiedenis van zenuwbeknelingen (zoals carpaaltunnel syndroom), en zonder actieve neurologische, neuropsychiatrische of neuromusculaire aandoeningen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Zwangerschap
2. Alcoholafhankelijkheidssyndroom, huidig regelmatig gebruik van neuroleptica of psychoactieve medicatie
3. De aanwezigheid van frontotemporale dementie (FTD) die dermate gevorderd is dat deze de studiedeelname bemoeilijkt. De beoordeling hiervan is aan de onderzoekers.

Aanvullende exclusiecriteria voor patiënten: patiënten met frontotemporale dementie kunnen aanvankelijk in staat zijn om de studieprocedures te volgen. Deze deelnemers kunnen worden uitgesloten van verdere opnames als zij het vermogen verliezen om de instructies van de onderzoeker correct op te volgen en na te leven.

Aanvullende exclusiecriteria voor deelnemers aan studies naar corticale prikkelbaarheid: hoewel testen van corticale prikkelbaarheid niet in de basis reeksen A-B (zie sectie 5.3 van het protocol), kunnen deze later worden toegevoegd. Voor deze specifieke testen zullen wij de deskundige richtlijnen voor veiligheid en aanbevelingen voor TMS volgen, waarbij personen met (een geschiedenis van) epilepsie of metalen implantaten (bijv. pacemakers of diepe hersenstimulatoren) worden uitgesloten.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-01-2025
Aantal proefpersonen:	640
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2025
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	NL88002.041.24