

Multifocale motorische neuropathie: een studie naar immunologische mechanismen en het klinisch beloop.

Gepubliceerd: 10-12-2014 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

-kenmerken te vinden voor herkenning van een ongunstig beloop van de ziekte in een vroeger stadium. Een agressievere immuuglobuline therapie kan dan ingesteld worden om deze subgroep in achteruitgang af te remmen. -Domeinen in de kwaliteit van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Demyelinisatieaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON44983

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MMN: een klinische vervolgstudie

Aandoening

- Demyelinisatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

inflammatoire demyeliniserende perifere motorische neuropathie, ziekte aan de motorische zenuwen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Eerder verkregen geld dat nu beschikbaar is wordt ingezet voor dit onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: immunologie, klinisch beloop, Multifocale motorische neuropathie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Klinisch beloop studiedeel:

(klinische) kenmerken van patienten met MMN die een slechtere prognose aangeven.

kwaliteit van leven scores, vgl met normwaarden uit de Nederlandse bevolking.

Immunologisch studiedeel:

Titers van anti-GM1 IgM bij MMN patienten, gekoppeld aan HLA haplotypering versus controles

-FcuR status op leukocyten (subsets) vs controles

-bacterieculturen die GM1 (achtige) structuren tot expressie kunnen brengen vs controles .

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Multifocale motorische neuropathie (MMN) is waarschijnlijk een immuungemedieerde ziekte met als klachten zwakte van spieren, met name in de handen en in mindere mate de voeten en armen. Diagnosticeren is niet altijd eenvoudig en de oorzaak is onbekend. Het beeld kan sterk lijken op ALS, maar heeft een betere prognose en een behandeling (immuunglobuline (IVIg)) die vaak werkt. Ondanks onderhoudsbehandeling met immuunglobulines om de 2-4 weken is er

over de jaren bij veel mensen een achteruitgang in functioneren te merken. Dit komt waarschijnlijk doordat chronische inflammatie/irritatie leidt tot axonale schade die irreversibel is.

De leeftijd van ontstaan ligt tussen de 20-70jaar en er zijn dus veel mensen die actief zijn (zowel qua werk als prive). Zwakte met functieverlies van ledematen kan invaliderend worden. Er wordt geschat dat 20% sterk invaliderende klachten krijgt.

De oorzaak van MMN is niet opgehelderd, echter er zijn veel argumenten die wijzen naar een immuungemedieerde oorzaak. Een belangrijk argument is de aanwezigheid van anti-GM1 IgM in ongeveer de helft van de patienten. GM1 is een eiwit dat tot expressie komt op perifere zenuwen. Binding van antistoffen zet complement aan tot de vorming van membraan attack complexen en zodoende ontwikkelt zich lokale schade en inflammatie. De oorsprong van de antistoffen is niet bekend.

Doel van het onderzoek

-kenmerken te vinden voor herkenning van een ongunstig beloop van de ziekte in een vroeger stadium. Een agressievere immuunglobuline therapie kan dan ingesteld worden om deze subgroep in achteruitgang af te remmen.

-Domeinen in de kwaliteit van leven vinden die bij MMN patienten verminderd zijn ten opzichte van de Nederlandse bevolking.

-het ziekte mechanisme en met name de mogelijke origine van de anti-GM1 IgM ontrafelen. Mogelijkheden zijn een endogene origine (doordat er specifieke receptoren op leukocyten (subsets) ontbreken: FcγR, of dat er een linkage is met HLA-DRB1*15 haplotype en verhoogde titers van natural antibodies). Ook kan het een reactie zijn op een exogene origine, waarbij een kandidaat H.Influenzae is omdat die GM1 (achtige) structuren op zijn kapsel tot expressie kan brengen. Via molecular mimicry worden dan pathogene antistoffen gevormd.

Onderzoeksopzet

Het studiedoel wordt in een longitudinale observationele studie bekeken. De 88 patienten uit studie uit 2007 (met METC nummer 05/273) worden terug gezien en krijgen dezelfde vragenlijsten (ODSS, FSS, SES) en lichamelijk onderzoek (MRC sumscore) als in 2007.

Verder is er een cross sectionele studie naar levenskwaliteit (QoL) van 120 MMN patienten middels twee vragenlijsten (sf-36 en USER-P). De reusltaten worden vergeleken met gevalideerde waarden voor de Nederlandse bevolking.

Het ziekte mechanisme wordt verder bestudeerd in een case cohort studie waarbij bacterie-culturen (met name H. influenzae) vergeleken wordt voor de aanwezigheid op GM1 structuren.

Bloedmonsters worden geanalyseerd op aanwezigheid van verhoogde concentratie

anti-GM1 IgM, anti PC en anti MDA IgM, dit wordt vergeleken met HLA-DRB1-allel typering en op afwezigheid van de FcγR als dit gevonden wordt (zie ook het protocol voor verdere rationale). Ook wordt expressie van de FcγR vergeleken met expressie bij mensen die geen MMN hebben. De FcγR is een receptor die bij mensen selectief op leukocyten voorkomt en een receptor is voor IgM binding aan de leukocyt.

Daarnaast wordt een tweede venapunctie verricht voor bloedanalyse gericht op leukocyten subsets (iNKT cellen en plasmalasten, voor gedetailleerdere informatie wordt verwezen naar de toegevoegde informatie in de introductie van het WMO protocol).

Inschatting van belasting en risico

De belasting bestaat uit een reis naar het ziekenhuis, het invullen van vragenlijsten (die als psychisch weinig belastend wordt ingeschat), een lichamelijk onderzoek dat zich toespitst op het meten van kracht, gevoel en reflexen van de ledematen. Dit is weinig belastend en zonder gevaar. Venapunctie die volgt kan soms lokale pijn geven en/of een blauwe plek, en een keelwisser kan soms even een benauwd gevoel geven. Dit duurt echter maar enkele seconden.

Voor controles bestaat de belasting uit het ondergaan van een keelwisser en afstaan van 1 extra buis bloed in een ikv reguliere zorg geplande venapunctie (zie boven) (groep 1) of uit het afstaan van 5 extra buizen bloed (groep 2)

De totale ziekenhuisduur is ongeveer 1,5 - 2 uur voor de MMN patiënten. De inschatting van de belasting van de proefpersonen wordt als laag ingeschat en de risico's verwaarloosbaar.

Voor wat betreft de tweede venapunctie geldt hetzelfde als hierboven beschreven, behoudens dat patiënten niet apart hiervoor naar het ziekenhuis hoeven te komen. Ze worden gevraagd bij hun reguliere controle op de polikliniek. De totale extra tijd bedraagt ongeveer 5 minuten

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Van koetsveldstraat 122
Utrecht 3532ET

NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Van koetsveldstraat 122
Utrecht 3532ET
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)

Patienten zijn MMN patienten die voldoen aan de diagnostische consensus criteria voor MMN (zie protocol pag 40)

Gezonde controles zijn mensen die de neuromusculaire poli bezoeken voor andere redenen dan MMN.

Alle proefpersonen zijn ouder dan 18, zijn niet mentaal gehandicapt en begrijpen de informatie van de studie helemaal

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voor MMN patienten geldt dat ze worden geexcludeerd als

- er twijfel is over de diagnose MMN

- relevante concomitante ziekte speelt die een deel van de studie zou kunnen beïnvloeden.

Voor controles geldt als exclusie criteria:

- de diagnose MMN in de voorgeschiedenis

- onder 18 jaar
- niet in staat de gegeven informatie te begrijpen

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-05-2015
Aantal proefpersonen:	320
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2016
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	NL50354.041.14