

Verbeteren van vermoeidheid door aerobe oefentherapie en cognitieve gedragstherapie in patiënten met myasthenia gravis (FIT to ACT - MG)

Gepubliceerd: 03-06-2024 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Het belangrijkste doel is om het effect van aerobe oefentherapie of cognitieve gedragstherapie gedurende 16 weken op vermoeidheid te onderzoeken bij patiënten met myasthenia gravis, in vergelijking met reguliere zorg.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Neuromusculaire aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56797

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Interventies tegen vermoeidheid bij patiënten met Myasthenia Gravis.

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

Myasthenia Gravis, myasthenie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: afdelingsfonds neuromusculair;afdeling neurologie LUMC

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Aerobe oefentherapie, Cognitieve gedragstherapie, Myasthenia gravis, Vermoeidheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is het onderzoeken van het effect van een 16 weken durend AET- of CBT-programma op vermoeidheid bij patiënten met MG en klinische relevante vermoeidheid, in vergelijking met reguliere zorg. De primaire uitkomstmaat is vermoeidheid zoals gemeten op de Checklist Individual Strength (CIS-) subschaal vermoeidheid. De CIS-vermoeidheid bestaat uit acht vragen over ervaren vermoeidheid in de afgelopen twee weken. Elke vraag wordt gescoord op een 7-punts Likertschaal en een score ≥ 35 duidt op ernstige vermoeidheid. Een afname van ≥ 8 wordt als klinisch relevant beschouwd.

Secundaire uitkomstmaten

- a) Om het effect op vermoeidheid van AET-interventie te evalueren in vergelijking met CGT-interventie.
- b) Om het aanhoudende effect op vermoeidheid van AET- of CGT-interventie 12 weken na de interventie te onderzoeken.
- c) Om het langetermijneffect op vermoeidheid van AET- of CGT-interventie na 52 weken te onderzoeken.
- d) Om de therapietrouw van deelnemers voor een 16 weken durend AET- of CGT-programma te evalueren door het aantal voltooide sessies te meten.
- e) Om het gebruik van MG-medicatie voor en na AET- of CGT-interventie te evalueren in vergelijking met reguliere zorg.

f) Om de impact van AET- of CGT-interventie te evalueren in vergelijking met reguliere zorg op:

- de kwaliteit van leven zoals gemeten door de MG Quality of Life 15-item (MG-QoL 15r) Schaal.
- de impact van MG op dagelijkse activiteiten zoals gemeten door de MG Activities of Daily Living (MG-ADL) Schaal.
- ernst van de ziekte zoals gemeten met de Quantitative MG (QMG) Schaal.
- veranderingen in de mate van intensieve training, gemeten aan de hand van het aantal minuten per week dat de hartslag tenminste 70% van het maximum bereikt, gemeten door een activiteitstracker op afstand.
- inspanningsvermogen zoals gemeten door een aerobe conditietest (SRT).
- ervaren fysieke activiteit zoals gemeten door de subschaal fysieke activiteit van de Checklist Individual Strength (CIS-activity) en International Physical Activity Questionnaire - Short Form (IPAQ-SF).
- symptomen van angst en depressie met behulp van de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).
- pijnintensiteit met behulp van de Visual Analogue Scale (VAS-pijn).
- slaapkwaliteit met behulp van de Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI).
- sociaal functioneren met behulp van de subschaal sociale interactie van het Sickness Impact Profile (SIP).
- de generieke gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven met behulp van de EQ-5D-5L.

g) Om de veranderingen in de relatie van vermoeidheid bij baseline en na AET- of CGT-interventie te onderzoeken in vergelijking met reguliere zorg met:

- CRP-serumwaarden.
- AChR- en MuSK-antilichaamserumspiegels.
- Spier-MRI-parameters (inflammatie, volume- en vetvervanging).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Myasthenia Gravis (MG) is een chronische antilichaam-gemedieerde auto-immuunziekte van de zenuw-spierovergang. MG wordt gekenmerkt door fluctuerende zwakte en vermoeibaarheid van de skeletspieren. Een veelvoorkomend, persisterend en invaliderend symptoom van MG is vermoeidheid. Dit is aanwezig bij zo'n 80% van de patiënten en is sterk geassocieerd met een lagere kwaliteit van leven. Vermoeidheid wordt gedefinieerd als een ervaren gebrek aan energie, fysiek en/of mentaal. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de behandeling van vermoeidheid in MG. Aerobe oefentherapie en cognitieve gedragstherapie zijn bewezen effectief bij andere neuromusculaire ziektes, maar literatuur over het effect van deze interventies op patiënten met MG is schaars. Slechts een kort oefenprogramma is onderzocht bij een klein aantal vermoeide MG patiënten. De pathofysiologie van vermoeidheid in MG is nog onduidelijk. Recent onderzoek wijst op een belangrijke rol van de communicatie tussen skeletspieren en de hersenen, wat suggereert dat vermoeidheid voortkomt uit een dysfunctie van deze 'spier-hersenconnectie'. Vermoeidheid kan worden beschouwd als een gedragsmatig adaptief signaal van de hersenen, waardoor fysieke activiteit wordt beperkt om de spieren te beschermen tegen verdere schade. Deze inactiviteit leidt tot een afname van spiervolume en spierkracht, waardoor mogelijk een vicieuze cirkel van meer vermoeidheid en inactiviteit ontstaat. We hebben onlangs ontdekt dat serumspiegels van C-reactief proteïne (CRP) correleren met vermoeidheid bij MG-patiënten (niet-gepubliceerde gegevens, NL72266.058.20). Onze hypothese is dat AET en CGT effectieve therapeutische interventies zijn om vermoeidheid bij patiënten met MG te behandelen.

Doel van het onderzoek

Het belangrijkste doel is om het effect van aerobe oefentherapie of cognitieve gedragstherapie gedurende 16 weken op vermoeidheid te onderzoeken bij patiënten met myasthenia gravis, in vergelijking met reguliere zorg.

Onderzoekopzet

Prospectieve, enkelblinde (beoordelaar), gerandomiseerde klinische studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Interventieprogramma van 16 weken bestaande uit aerobe oefentherapie of cognitieve gedragstherapie, in vergelijking met reguliere zorg.

Inschatting van belasting en risico

Voor een individuele deelnemer is de totale studieduur 52 weken met een totale interventieduur van 16 weken. Deelnemers zullen drie keer naar het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) moeten komen: 1) voor inclusie, 2) voor baseline metingen na een observatieperiode van vier weken, en 3) voor follow-up na 20 weken (na 16 weken interventie of reguliere zorg). Deelnemers aan de AET-groep moeten een keer extra komen voor een begeleide trainingssessie.

Na opname ontvangen alle deelnemers een activiteitentracker (Withings Pulse HR) om hun fysieke activiteit op afstand te kunnen volgen. Bij baseline (na een observatieperiode van 4 weken) en bij een follow-up van 20 weken worden alle uitkomstmaten verkregen, bestaande uit een aantal vragenlijsten en een QMG-test (een maat voor de ziekte-ernst van de MG). Daarnaast zal er bloed worden afgenomen voor het bepalen van MG-gerelateerde biomarkers en AChR- en MuSK-antistoffen (bij patiënten met eerder een positieve antistoftest). Elke deelnemer ondergaat twee keer een aerobe conditietest, bestaande uit een kortdurende maximale veldtest op een gekalibreerde fietsergometer (Steep Ramp Test): 1) bij de baseline metingen, voorafgaand aan randomisatie, en 2) na 20 weken (na 16 weken interventie of reguliere zorg). Na 32 en 52 weken benaderen we iedere deelnemer voor het digitaal invullen van vier vragenlijsten.

Voor deelnemers in de AET-groep is het intakegesprek met een fysiotherapeut op dezelfde dag als het baseline bezoek, direct na randomisatie. AET zal bestaan uit drie wekelijkse sessies gedurende 16 weken. Aan de hand van de aerobe conditietest van het baseline bezoek wordt het trainingsschema aangepast aan de individuele aerobe capaciteit van de deelnemer. Om het aantal bezoeken aan het LUMC tot een minimum te beperken, wordt alleen de eerste training begeleid door een ervaren fysiotherapeut in het LUMC. Daarna voeren de deelnemers de resterende trainingen thuis uit. Eén sessie per week wordt zelfstandig thuis uitgevoerd, de overige twee sessies worden digitaal begeleid via een digitale verbinding (Zoom) door een getrainde professional. De trainingsactiviteit wordt op afstand gevolgd met behulp van de activiteitentracker.

Voor deelnemers in de CGT-groep is het intakegesprek met een psycholoog online en in dezelfde week als het baseline bezoek. Het volledige CBT-programma wordt digitaal uitgevoerd via een online platform en duurt 12-16 weken. Elke week of elke twee weken geeft de psycholoog feedback op de afgeronde sessies en stuurt ze nieuwe opdrachten. Indien nodig neemt de psycholoog telefonisch contact op met een deelnemer voor aanvullende ondersteuning.

Deelnemers krijgen de mogelijkheid om een kwantitatieve spier-MRI van de bovenbenen te ondergaan. De MRI is aanvullend en niet verplicht om deel te nemen aan het onderzoek. Per groep includeren we een maximum van 10 deelnemers. Deelnemers aan dit deelonderzoek ondergaan de MRI twee keer: vóór interventie bij baseline en na interventie bij follow-up na 20 weken. Het scanprotocol duurt in totaal maximaal 60 minuten. Spier-MRI kan plaatsvinden op een andere dag dan de baseline- en follow-up bezoeken, afhankelijk van de voorkeur van de deelnemer, maar zal nooit onmiddellijk na functionele tests plaatsvinden om inspanningseffecten op de scans te voorkomen.

De risico's van CGT zijn verwaarloosbaar. De aerobe conditietests en AET kunnen de volgende dagen leiden tot een tijdelijk gevoel van vermoeidheid of spierpijn. Dit gevoel is zelfbeperkend en zal na herhaald inspannen afnemen. De risico's van bloedafname zijn dat de punctie pijnlijk kan zijn of dat een hematoom op de punctieplaats kan ontstaan, wat licht ongemak veroorzaakt. De hoeveelheid afgenomen bloed is klein en levert naar verwachting geen problemen op. Er zijn geen grote bekende risico's verbonden aan het gebruik van de MRI. Deelnemers met contra-indicaties voor MRI worden uitgesloten van dit deelonderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2300 RC
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2300 RC
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.
2. Klinische diagnose van myasthenia gravis (oculair of gegeneraliseerd) met de typische fluctuerende spierzwakte en tenminste 1 van de volgende:
 - een positieve serologische test voor AChR of MuSK antilichamen;
 - een abnormale elektrodiagnostische test: repetitieve zenuwstimulatie of single-fiber elektromyogram.
3. De diagnose MG is tenminste een jaar geleden gesteld en de MG is stabiel, zoals beoordeeld door de behandelend neuroloog.
4. Patiënten die de volgende medicatie gebruiken: prednison, intraveneuze immunoglobuline (IVIg), complementremmer (bijvoorbeeld Eculizumab), neonatale Fc receptor remmer (bijvoorbeeld Efgartigimod) hebben gedurende ten minste één maand een stabiel doseringsregime gevolgd.
5. MGFA klasse I-IV.
6. Klinisch relevante vermoeidheid (score van ≥ 35 op the CIS vermoeidheidsschaal).
7. Patiënten kunnen lopen en sporten.
8. Patiënten hebben het vermogen om de vereisten van het onderzoek te begrijpen en schriftelijk geïnformeerde toestemming te geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De patient is niet in staat om een vragenlijst of interview in het Nederlands te voltooien, of is niet in staat om de benodigde testen voor de studie te ondergaan, of is niet in staat om informed consent te geven.
2. De patient is niet in staat om de activiteiten tracker and digitale infrastructuur te gebruiken.
3. Comorbiditeit die interfereert met aerobe oefentherapie of die de inspanningsrespons en -capaciteit beïnvloedt, inclusief ernstige

cardiopulmonaire comorbiditeit, zoals beoordeeld door de onderzoeker.

4. Comorbiditeit die interfereert met cognitieve gedragstherapie, inclusief een klinische diagnose van depressie of een score ≥ 12 op de HADS (vragenlijst gericht op angst en depressie), zoals beoordeeld door de onderzoeker.

5. Gebruik van bètablokkers.

6. De patient sport al meer dan twee keer per week intensief.

7. De patient ondergaat al cognitieve gedragstherapie.

8. Zwangerschap of intentie om zwanger te worden tijdens de studie.

Exclusie criterium voor spier MRI

1. Patiënten mogen geen MRI-scan ondergaan.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Enkelblind

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	04-12-2024
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-06-2024
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-01-2025

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

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	NL85072.058.23