

- 1. Het feit dat sommige patiënten nog steeds de beweging kunnen maken die ze hebben ingesteld, zelfs nadat de stimulator UIT is gezet, is een belangrijk en fascinerend onderdeel van de recente Nature publicatie. (<https://youtu.be/G5rs-78-hBo>).**

Dr. Courtine heeft dit feit geïnterpreteerd als neurologisch herstel (te lezen in de diverse nieuwsmedia). Echter, bij enkele andere onderzoeken die werden uitgevoerd door andere groepen (en soms met andere apparaten), werd een paar keer vermeld dat het effect dat ze zelf registreerden maar tijdelijk was en dat het slechts enkele weken na het laatste e-stimulatieproces aanhield. Zegt dit onderzoek ons iets over de duur van het functieherstel nadat de stimulator is uitgeschakeld?

Voor zover we weten is Courtine de eerste die langdurig functioneel herstel zonder stimulatie aantoonde na een intensieve revalidatietraining met TESS (Targeted Epidural Spinal Stimulation). Er zijn enkele studies met niet-invasieve stimulatie die gedurende enkele weken een verbeterde functie lieten zien, maar nooit zo overtuigend als met Courtine. Deze nieuwe functionaliteit (zoals staan en gaan zitten, rechtop staan, korte afstanden afleggen, mogelijk herstel van andere lichaamsfuncties) is in principe permanent, zolang de patiënt blijft bewegen. Zoals met alle andere lichaamsfuncties, zullen de kracht en intensiteit afnemen wanneer de functie niet wordt gebruikt. We mogen verwachten dat de neuroplasticiteit (neurologisch aanpassingsvermogen) bij patiënten met een recentere dwarslaesie groter zal zijn dan bij chronische patiënten, en dat we bij deze patiënten zelfs meer zullen kunnen bereiken.

- 1.a Aanvullende vraag: werd in de recent gepubliceerde studie enige verbetering of herstel gemeten met betrekking tot blaas, darmen en seksuele functie. Zo ja, wat was deze verbetering? Spreken we over een lichte verbetering die kan worden geassocieerd met de verhoogde fysieke activiteit of kunnen we een echt herstel van die functies verwachten, wat zou betekenen dat de patiënt een echte controle heeft over die functies, d.w.z. gevoel en geen lekkage meer?**

De klinische eindpunten van de STIMO-studie zijn gericht op het verbeteren van de motorische functie. Onlangs rapporteerde een Amerikaanse onderzoeksgroep een veelbelovend positief effect van continue elektrische epidurale stimulatie op mictie bij patiënten met een chronische complete dwarslaesie (link naar publicatie: [Herrity et al. 2018](#)). Dit soort verbeteringen kan het gevolg zijn van toegenomen mobiliteit, activiteit en de stimulatie, maar moet verder worden onderzocht.

- 2. De publicatie bevat een tabel* met metingen voor en na de behandeling (bijv.: motorscore van de onderste extremiteit, sensibiliteitscore bij lichte aanraking). Is de meting "After" (na behandeling) uitgevoerd toen de stimulator aan of uit was?**

De metingen in de tabel zijn uitgevoerd zonder stimulatie; anders zou het geen eerlijke vergelijking zijn geweest,

- 3. Hadden sommige van de patiënten neuropathische pijn vóór de studie en weten we of hun neuropathische pijnniveau op de een of andere manier werd beïnvloed door e-stim?**

Tot nu toe zijn er geen belangrijke effecten van stimulatie op neuropathische pijn gemeld.

- 4. De publicatie richt zich op drie specifieke patiënten. Het klinisch onderzoek waarvoor deze drie patiënten werden gerekruteerd, bevatte oorspronkelijk acht patiënten. Zijn er behalve deze drie patiënten ook nog andere patiënten behandeld en wat waren de resultaten? Volgens <https://clinicaltrials.gov/> worden er nog steeds patiënten voor het klinisch onderzoek gerekruteerd. Kunt u zeggen hoeveel patiënten er nog nodig zijn?**

Op het moment van schrijven werden vijf patiënten opgenomen in de studie. Courtine heeft gerapporteerd over een homogene groep van drie patiënten met cervicaal trauma die de volledige behandeling hebben ondergaan. De andere twee patiënten hadden een thoracaal trauma. Eén van deze twee patiënten had al ernstige neuropathische pijn en kon het trainingsprogramma niet volhouden; de andere patiënt beëindigde zijn deelname naderhand om persoonlijke redenen, ondanks een succesvolle behandeling met goede functionele resultaten. Psychologische beoordeling en goede communicatie over de verwachte effecten van de therapie waren cruciaal. Ondertussen hebben meer implantaties plaatsgevonden en bevinden deze patiënten zich nu in de trainingsfase.

- 5. In de EPFL video wordt verteld dat het het volgende onderzoek op patiënten met een veel recenter letsel (één maand oud of minder) zal focuseren. In dit stadium (1 maand na het letsel) is het niveau van spontaan herstel nog steeds vrij hoog, zeker bij incompleet ruggenmergletsel. Hoe is dit geïntegreerd in de studie en hoe zal worden bewezen dat de verbetering echt het gevolg is van de therapie in plaats van een natuurlijk (gedeeltelijk) herstel? Vindt dit onderzoek in Zwitserland of ergens anders plaats? Hoeveel mensen worden gerekruteerd? En gaat het weer alleen om ASIA C en ASIA D laesie?**

De eerste studie werd uitgevoerd met chronische patiënten om verwarring met spontaan herstel te voorkomen. Onlangs zijn twee onafhankelijke onderzoeken gepubliceerd met voorspellingsmodellen waarbij metingen na 2 en 4 weken kunnen voorspellen wat het verwachte herstel kan zijn, dat wil zeggen of iemand weer zal kunnen lopen of niet. We zullen deze statistische voorspellingsmodellen gebruiken om aan te tonen dat onze therapie het herstel van mensen met een slechte prognose kan verbeteren. Courtine begint zich voor te bereiden op een dergelijke academische studie. Afhankelijk van de financiering vindt dit onderzoek plaats in sommige klinieken, ook buiten Zwitserland.

- 6. Het onderzoek maakte tot nu toe gebruik van een Medtronic-stimulator. GTX medical ontwikkelt zijn eigen stimulator. Wanneer verwacht u dat deze klaar is? Wordt het voor het bovengenoemde volgende onderzoek gebruikt? En wat is het belangrijkste obstakel om het apparaat naar de klinieken te krijgen? Is het technisch, financieel of regelgevend?**

GTX medical ontwikkelt een neurostimulatie systeem dat zal worden geëvalueerd in een uitgebreid klinisch onderzoek om CE-markering te verkrijgen. In die studie zullen we ook bijkomende gegevens verzamelen om in aanmerking te komen voor vergoeding door zorgverzekeraars.

- 7. Is het grootschaliger en lange termijnonderzoek dat gepland staat alleen gericht op vroeg letsel (acute/ sub-acute dwarslaesie) zoals de aankomende studie of gaat het om patiënten met "oud"/chronisch letsel?**

Wanneer ons systeem helemaal klaar is, plannen we inderdaad een internationale multi-center-studie voor goedkeuring op de Europese markt. We gaan er nu vanuit dat zowel mensen met "oud" als een chronisch letsel aan dat onderzoek kunnen deelnemen.

- 8. Wij, dwarslaesiepatiënten krijgen veel publiciteit uit exotische landen als Thailand of China. Meerdere commerciële centra bieden een e-stimulator- implantatie aan, tegen een prijs die niet is opgenomen in de advertenties, maar die zeker niet gering is. Mensen raken gefrustreerd omdat het zo lang duurt voordat nieuwe therapieën op de markt zijn. Wat zou u willen zeggen tegen diegenen die daardoor in de verleiding komen geld van vrienden en familie in te zamelen om zich overzee te laten behandelen?**

De therapie die in Thailand wordt aangeboden (Epidural Stimulation Now) is een oude therapie die meer dan 10 jaar geleden door Dr. Edgerton en Dr. Harkema werd geïntroduceerd, met slechts een paar patiënten. Ze gebruiken een standaard implanteerbare stimulator en een standaard sonde die niet zijn ontwikkeld om patiënten met een dwarslaesie te laten lopen, maar voor chronische pijn. De sonde is eigenlijk kort en smal, waardoor de juiste zenuwen niet gestimuleerd kunnen worden. De stimulator kan niet afwisselend links en rechts verschillende (flexor en extensor) spiergroepen besturen, wat essentieel is om goed te kunnen lopen. We kunnen geen verder advies geven over deze behandeling. Zoals hierboven beschreven, zullen we binnen afzienbare tijd beginnen met de klinische evaluatie van ons Go-2-systeem, waarvoor we natuurlijk ook patiënten zullen rekruteren. In een intensieve samenwerking met de Courtine-groep is dit systeem speciaal ontworpen om mensen met een dwarslaesie in staat te stellen te staan, te lopen en andere bewegingen mogelijk te maken. Dit kan ook verschillende andere lichaamsfuncties verbeteren en problemen zoals doorligwonden verminderen.

- 9. Is het relevant voor de toepassing van de therapie of de oorzaak van de dwarslaesie traumatisch of niet traumatisch is?**

Nee, in principe niet. Echter, bij oncologische of vasculaire oorzaak wordt wel zorgvuldig gekeken of de patient voldoende stabiel is voor de behandeling.

- 10. Wanneer wordt begonnen met het onderzoek in de Sint Maartenskliniek?**

Wij verwachten dat Courtine in de zomer van 2019 met deze tweede studie begint, eerst in Lausanne, en daarna ook in de Maartenskliniek.

- 11. Zijn er nog proefpersonen nodig?**

Ja, wij zullen zeker nog op zoek gaan naar proefpersonen voor deze studie. Echter, we willen hier voornamelijk mensen includeren die pas onlangs een laesie hebben gekregen, tussen 4-26 weken na het ongeval.

- 12. Wat wordt er van een proefpersoon verwacht in voorbereiding op de behandeling?**

Niet veel, behalve meewerken aan 'baseline' tests en vragenlijsten.

- 13. Hoe lang duurt de training in Lausanne en bij de Maartenskliniek na de ingreep en is training in Maartenskliniek klinisch of poliklinisch?**

De periode van operatie en training duurt ca 6 maanden. Afhankelijk van de ernst van het letsel kan dit (gedeeltelijk) klinisch en gedeeltelijk poliklinisch zijn, dit ter beoordeling van het behandelend team.

*Belangrijke gegevens over de patiënten vóór en na de behandeling

Bron: Ontleend aan wetenschappelijke publicatie – Nature:

<http://www.nature.com/articles/s41586-018-0649-2>

	Leeftijd	Jaren na letsel- en letselniveau	Verslechtering voor- en na	Stap index voor- en na (max 20)	Totale Motorscore van de bovenste extremiteiten (max 50)	Totale Motorscore van de onderste extremiteiten (max 50)	Lichte aanraakgevoelighedscores voor- en na (max 112)
Patient #1	28	6 years C7	ASIA C → ASIA D	13 → 16	46 → 47	14 → 30	75 → 76
Patient #2	35	6 years – C4	ASIA D → ASIA D	6 → 13	31 → 33	25 → 36	65 → 71
Patient #3	47	4 years – C7	ASIA C* → ASIA C	0 → 0	45 → 47	0 → 4	55 → 57

Neurologische status van de proefpersonen volgens de internationale normen voor neurologische classificatie van ruggengraatletsel bij de aanvang van het onderzoek en na voltooiing van het vijf maanden durende trainingsprogramma.

(*) Reden voor de classificatie van AIS C, ondanks de motorscores van 0 in alle belangrijke spieren van de onderste extremiteit, is de aanwezigheid van vrijwillige anale samentrekking.