

Immuunregulatie door dimethylfumaraat (DMF) bij patiënten met relapsing-remitting multiple sclerose.

Gepubliceerd: 31-10-2014 Laatst bijgewerkt: 22-04-2024

Primair doel: * Verhoogt de behandeling met DMF het vermogen van Tregs om proliferatie van conventionele T-cellen te remmen bij relapsing-remitting MS-patiënten? * Zorgt de behandeling met DMF tot een toename van het aantal nTreg (Foxp3 uitdrukking...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41017

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Dimethylfumaraat bij patient met MS.

Aandoening

- Demyelinisatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

Multiple Sclerosis; MS

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Orbis Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Biogen Idec, Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dimethylfumaraat, Multiple Sclerose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Het effect met DMF behandeling van Treg functioneren zoals vastgelegd in een in vitro carboxyfluoresceïne succinimidylester (CFSE)-gebaseerde proliferatie assay onderdrukking: onderdrukkende capaciteit van Tregs (CD4 + CD25 + CD127-T-lymfocyten) bepaalt dat we een proliferatie assay onderdrukking gebruiken waarbij responder T-cellen worden gekweekt met wisselende hoeveelheden T regs (Treg / Tresp verhoudingen) (18, 42). Treg n onderdrukt normaal de proliferatie van geactiveerde Tresp, maar omdat deze route defect is bij MS patienten en kan worden hersteld door DMF.
- Het effect met DMF behandeling van Treg nummers zoals beoordeeld door flowcytometrie. Na isolatie wordt PBMC direct geïncubeerd met fluorescent gemerkte monoklonale antilichamen die gericht zijn tegen cel-subgroep-specifieke CD pennen (CD4 + CD25 + CD127-Foxp3 +)
- Het effect met DMF behandeling op Breg differentiatie, namelijk IL-10 producerende B-cellen na CpG stimulatie: fenotypische analyse wordt uitgevoerd door intracellulaire flowcytometrie, meetfrequenties van IL-10 producerende B-cellen na in vitro kweek in aanwezigheid van CpG, een TLR-9 agonist. (23) De Breg frequentie bij MS-patiënten wordt sterk verminderd en kunnen worden hersteld door DMF behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

- T cel subsets analyse op basis van intracellulaire cytokine-expressie zoals

beoordeeld door flowcytometrie (IL-10, IL-4, IL-17, IFN-*, TNF-* en GM-CSF);
veranderingen in de cytokine-profielen zal worden geassocieerd met
veranderingen in Treg en Breg.

- Klinische uitkomstmaten zoals de Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS), Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), relapse rate en Vermoeidheid Schaal voor motorische en cognitieve functies (FSMC) worden geassocieerd met veranderingen in Treg en Breg.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hoewel de precieze pathofysiologie van MS onzeker is, is het duidelijk dat het T cel compartiment hier een belangrijke rol in speelt. Auto-reactieve Th1 en Th17 cellen zorgen in het centraal zenuwstelsel voor inflammatie. Regulerende T cellen (Treg), die normaal gesproken de balans bewaren tussen pro- en anti-inflammatoire T cellen, zijn in MS minder effectief. Verder wordt tegenwoordig gedacht dat ook B cellen belangrijk zijn in het ziekteproces. Klinische studies vonden dat IL-10 producerende B cellen (Breg) ook regulerende eigenschappen hebben. In onze eerdere studies vonden we dat MS patiënten een afgenomen proportie Breg hebben ten opzichte van gezonde personen. Het herstellen of stimuleren van zowel de Treg als de Breg-functie lijkt daarom een target in de behandeling van MS.

Van verschillende therapieën voor MS is inderdaad aangetoond dat ze hun werking uitoefenen op Treg en/of Breg. Dimethylfumaraat is echter een nieuwe therapie, waarvan het werkingsmechanisme nog niet goed bekend is. Middels deze studie willen we onderzoeken of het werkingsmechanisme van DMF tevens berust op effecten op Treg en/of Breg.

Doel van het onderzoek

Primair doel:

- * Verhoogt de behandeling met DMF het vermogen van Tregs om proliferatie van conventionele T-cellen te remmen bij relapsing-remitting MS-patiënten?
- * Zorgt de behandeling met DMF tot een toename van het aantal nTreg (Foxp3 uitdrukking) of iTreg (IL-10 productie) in relapsing remitting MS-patiënten?

* Resulteert de behandeling met DMF in een toename van Bregs, het produceren van (meer) IL-10 bij relapsing-remitting MS-patiënten?

Secundair doel:

Heeft de behandeling met DMF als resultaat in een verschuiving van CD4 + T-cel cytokinen aan een minder pro-en anti-inflammatoire profiel bij relapsing-remitting MS-patiënten?

* Om te beoordelen of de klinische uitkomstmaten (EDSS, MSFC, relapse rate en FSMC) worden geassocieerd met veranderingen in Treg en Breg bij relapsing-remitting MS patiënten behandeld met DMF.

Onderzoeksopzet

Een observationeel onderzoek voor 20 patienten met RRMS die starten met Dimethylfumarate.

Patienten zullen worden behandeld met DMF als reguliere patiëntenzorg. Ex vivo onderzoek zal op 3 tijdstippen worden uitgevoerd: voor de aanvang van de behandeling met DMF, na 12 weken en na 48 weken behandeling met DMF.

Inschatting van belasting en risico

Nadelen van deelname aan het onderzoek zijn de extra tijd die de proefpersoon kwijt is aan een ziekenhuisbezoek.

Daarnaast wordt de proefpersoon gevraagd actief deel te nemen aan de cognitieve taken, het invullen van vragenlijsten en 6 buisjes bloed te geven. Sommige patiënten weten van zichzelf dat ze flauw kunnen vallen tijdens een bloedafname. Indien dit het geval is, houden we hier rekening mee. Verder kan er tijdelijk een blauwe plek aan het bloedprikken worden overgehouden. Deelname kan lichamelijk vermoeiend zijn. De risico's zijn verder zeer laag.

Contactpersonen

Publiek

Orbis Medisch Centrum

Dr. H van der Hoffplein 1
Sittard-Geleen 6162 BG
NL

Wetenschappelijk

Orbis Medisch Centrum

Dr. H van der Hoffplein 1
Sittard-Geleen 6162 BG
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)

Relapsing Remitting Multiple Sclerose volgens herziene McDonald criteria 2010
Leeftijd > 18 years
Ziekte duur < 5 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Relapse < 6 weken voor inclusie
Gebruik van glucocorticosteroiden < 6 weken voor inclusie
Gebruik van disease modifying therapy in het verleden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 4
Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	04-12-2014
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

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	NL50071.096.14