

Het stoppen van ziektemodulerende therapie en oligoclonale banden in mensen met multiple sclerose

Gepubliceerd: 09-11-2020 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Primair doel: • Het vergelijken van de proportie MS patiënten met oligoclonale banden tussen patiënten met en patiënten zonder terugkerende ziekteactiviteit binnen 12 maanden na het stoppen ZMT. Secundair doel: • Het exploreren van verschillen in...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49527

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

STOP-MS

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Demyelinisatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

multiple sclerose; MS

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, nog te werven collectebusfonds; reserves MS centrum (vergoedingen voordrachten/ consultancy)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: hersenvocht, multipele sclerose, oligoclonale banden, ziektemodulerende therapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Aanwezigheid van unieke oligoclonale banden in het hersenvocht (J/N).
- Samengesteld eindpunt voor aanwezigheid inflammatoire ziekteactiviteit (1 of meer items J=J; alles N=N), bestaand uit:
 - o Nieuwe T2 MRI witte stoflesies na 1 jaar follow-up op de MRI-hersenen (J/N)
 - o Gadolinium-aankleurende T1 MRI witte stoflesies na 1 jaar follow-up op de MRI hersenen (J/N)G
 - o Klinisch duidelijke exacerbatie van >24 uur durende nieuwe neurologische uitval die niet te herleiden is tot een pseudo-schub

Secundaire uitkomstmaten

- Aantal unieke oligoclonale banden in het hersenvocht (N)
- Verhoogde intrathecale IgG productie (Y/N)
- Celaantal (N)
- Hersenvocht totaal eiwit (concentratie)
- Hersenvocht glucose (concentratie)
- Aantal nieuwe T2 MRI lesies op de 1 jaar follow-up MRI scan (N)
- Aantal gadolinium-aankleurende T1 MRI lesies op de 1 jaar follow-up MRI scan (N)
- Geslacht (M / V)
- Geboortejaar (Jaar)

- Jaar van eerste klachten (Jaar)
- Jaar van Diagnose (Jaar)
- Jaar van lopen met een stok (Jaar)
- Jaar van rolstoelgebonden (Jaar)
- Diagnose (RRMS; SPMS; PPMS; not gespecificeerd)
- Eerdere lumbaalpunctie uitgevoerd (J/N)
- Jaar van eerdere lumbaalpunctie (Jaar)
- Unieke oligoclonale banden aanwezig in eerdere hersenvocht analyse (J/N/onbekend)
- Ziektemodulerende therapie huidig en in verleden (descriptief)
- Comorbiditeit (descriptief)
- PDDS (stap 0-8)
- Verslechtering van het lopen >1= punt op de PDDS score de afgelopen 5 jaar (J/N)
- Jaar van laatste exacerbatie (Jaar)
- Adverse events (descriptief)
- Serious adverse events (descriptief)

Tertiare eindpunten

- Proporties/ phenotypes B/ T cel subsets
- Hersenvochtwaarden van lichteketen neurofilament (NfL)/ soluble CD27 (sCD27)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

MS is een ontstekingsziekte van hersenen en ruggenmerg. Als ondersteuning voor de diagnose MS wordt vaak de activiteit van de intrathecale immuunrespons onderzocht door het meten van unieke oligoclonale banden (OCBs) in het hersenvocht. Deze OCBs worden bij diagnose bij >90% van de patiënten gevonden, en voorspellen een inflammatoir actiever ziektebeloop van MS. Gedurende het natuurlijk ziektebeloop van MS neemt deze inflammatoire ziekteactiviteit bij de meest MS patiënten af. Dit is moeilijk om te voorspellen. Er is een groot aantal ziektemodulerende therapieën (ZMTs) in MS, welke bij de aanwezigheid van inflammatoire ziekteactiviteit gestart worden. Wanneer ZMTs gestopt kunnen worden is veel onduidelijker. In verschillende observationele studies ontwikkelt 50% (15-59%) van de patiënten nieuwe ziekteactiviteit na stoppen van ZMTs. Voorspellers voor succesvol stoppen zijn een hoge leeftijd, en een langdurige afwezigheid van klinische aanvallen en MRI laesies.

Bij het Nederlands Herseninstituut onderzoeken we post-mortem hersenen van donoren met eindstadium MS. 78% van deze donoren heeft actieve ontstekingshaarden, met volop aanwezigheid van T cellen. Waar we in 92% van de diagnostische MS biopsieën B cellen in laesies vinden, is dit in het eindstadium maar in 30% van de actieve laesies het geval. Donoren zonder B cellen in laesies toonden minder actieve laesies, minder T cel infiltratie en een milder ziektebeloop voor overlijden. We vonden dat donoren zonder B cellen in laesies of een lagere IgG productie in het hersenvocht hadden, met bij 30% afwezigheid van OCBs. We denken dat dit een reflectie van het natuurlijk beloop van het uitdoven van MS kan zijn: in ouderen met MS zien we uit klinische ervaring vaker afwezigheid van OCBs. Om te exploreren of oligoclonale banden gedurende het beloop van MS kunnen verdwijnen, hebben we in een cohort MS patiënten met cognitieve klachten deze in een niet-diagnostisch hersenvochtmonster gemeten. OCBs waren afwezig in 20/74 (27%) deelnemers, waarbij we 6 casus konden identificeren waarbij ze verdwenen waren. Samengevoegd tonen deze data dat OCBs een dynamisch profiel gedurende MS kunnen hebben, en dat afwezigheid correleert met een minder inflammatoir pathologisch profiel bij autopsy.

Omdat leeftijd en klinisch/ radiologische ziekteactiviteit onvoldoende sensitief zijn om hernieuwde ziekteactiviteit na stoppen van ZMTs te voorspellen, willen we onderzoeken of succesvol stoppen met ZMTs geassocieerd is met de afwezigheid van OCBs.

Doel van het onderzoek

Primare doel:

- Het vergelijken van de proportie MS patiënten met oligoclonale banden tussen patiënten met en patiënten zonder terugkerende ziekteactiviteit binnen 12 maanden na het stoppen ZMT.

Secundair doel:

- Het exploreren van verschillen in hersenvocht/ bloed IgG indices tussen patienten met en patienten zonder terugkerende ziekteactiviteit binnen 12 maanden na het stoppen ZMT.

Tertiaire doelen:

- Het exploreren van verschillen in hersenvocht/ bloed B en T cel subsets tussen patienten met en patienten zonder terugkerende ziekteactiviteit binnen 12 maanden na het stoppen ZMT.
- Het exploreren van verschillen in hersenvocht en circulerende fluide markers van MS ziekteactiviteit (zoals sCD27 en NfL) tussen patienten met en patienten zonder terugkerende ziekteactiviteit binnen 12 maanden na het stoppen ZMT.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve, 1 jaar durende cohort studie onder mensen met MS onder behandeling op de polikliniek van het MS centrum ErasMS.

Inschatting van belasting en risico

Als we in de dagelijkse praktijk patienten screenen voor het stoppen van ziektemodulerende therapie, maken we een MRI-scan van het hoofd om de aanwezigheid van subklinische ziekteactiviteit te bevestigen. Als dit het geval is, en het besluit genomen wordt een ziektemodulerende therapie te staken, vervolgen we patienten voor het optreden van klinische terugkerende ziekteactiviteit. Als deze afwezig blijft, of als klachten niet overtuigend genoeg wijzen op het terugkeren van inflammatoire ziekteactiviteit, maken we een MRI-hersenen na 12 maanden om de aanwezigheid van subklinische ziekteactiviteit te evalueren. Deze benadering wordt geaccepteerd als standaardzorg, en aanbevolgen in de recente richtlijn *Ziektemodulerende behandeling van Multiple Sclerose* (Nederlandse Vereniging voor Neurologie).

Kandidaten voor het stoppen van ziektemodulerende therapie worden benaderd en geïnformeerd door hun behandelend neuroloog/ MS verpleegkundige over de studie, en worden gevraagd naar bereidheid om een lumbaalpunctie voor wetenschappelijke doeleinden te ondergaan, en ontvangen hierna de informatiefolder. Als een patient bereid is deel te nemen, worden in- en exclusiecriteria doorgenomen, en krijgt patient een afspraak op onze polikliniek voor een lumbaalpunctie.

Op de polikliniek wordt de lumbaalpunctie volgens 'standard operating protocols' (SOP) uitgevoerd. Ongeveer 5cc hersenvocht en 5cc serum wordt afgenomen voor bepalen van oligoclonale banden en IgG index, een toegevoegd 5cc hersenvocht en 15cc bloed wordt afgenomen voor biomarker analyse. Patienten worden een week na de procedure opgebeld om mogelijke adverse events te volgen.

Een ruggenprik wordt frequent uitgevoerd, en is bij afwezigheid van

contra-indicaties een onplezierige, maar relatief veilige procedure. Deelnemers worden vooraf zorgvuldig gecontroleerd op contra-indicaties, and mogelijke complicaties worden besproken, zoals een lage kans op bloedingen met neurologische uitvalsverschijnselen waarvoor neurochirurgische interventie noodzakelijk is, infecties en post-punctionele hoofdpijn. Een bloedprik kan pijnlijk gevonden worden en kan resulteren in een hematoom.

Het vooruitzicht op een biomarker om inflammatoir status van ziekteactiviteit te beoordelen en mogelijk indicatie voor stoppen van ziektemodulerende therapie rechtvaardigt het blootstellen van deelnemers aan de lage risico's zoals boven omschreven.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015GD
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)

- Diagnose MS volgens de Poser of enige versie van de McDonald criteria;
- Leeftijd ≥ 45 jaar oud;
- Behandeling met interferon beta, glatirameer acetaat, dimethyl fumaraat of teriflunomide;
- Afwezigheid van relapses binnen de voorgaande 5 jaar;
- Afwezigheid van actieve MRI laesies (nieuwe T2 laesies vergeleken met MRI ≤ 2 jaar oud OF gadolinium aankleurende T2 laesies);
- Mogelijkheid tot het verlenen van informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gebruik van orale anticoagulantia OF clopidogrel als plaatjes aggregatieremmer;
- Elke andere contra-indicatie voor een ruggenprik;
- Onbereidheid voor het ondergaan van een ruggenprik en/of bloedprik.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 22-04-2021

Aantal proefpersonen: 30

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-11-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	NL73655.078.20