

Fecestransplantatiecapsules om bètacel restfunctie te behouden in mensen met recent gediagnostiseerde diabetes mellitus type 1

Gepubliceerd: 31-01-2022 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

In deze studie zullen we onderzoeken of capsules met autologe (eigen) gelyofiliseerde fecale microbiota (LFMT), dagelijks ingenomen gedurende 3 maanden, gunstige effecten heeft op de resterende bètacelfunctie (C-peptide-secretie na MMT) bij recent...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50429

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De ENCAPSULATE-DM1 studie

Aandoening

- Diabetescomplicaties

Synoniemen aandoening

juvenile diabetes, Suikerziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: EFSD (systems biology grant 100k)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: -Beta cel rest functie, -Fecustransplantatie, -Microbioom, -Type 1 diabetes mellitus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Behoud van resterende bètacelfunctie (insuline-secretiecapaciteit)

De residuele bètacelfunctie zal worden bepaald als gestimuleerde afgifte van C-peptide gedurende twee uur (AUC_{0-120min}) met een mixed meal test (MMT). De MMT wordt uitgevoerd bij elk bezoek op -3, 0, 3 en 6 maanden.

C-peptideconcentraties worden weergegeven als pmol/ml

Secundaire uitkomstmaten

Glycemische controle

Om de openlijke effecten van de interventie op de glykemische controle te onderzoeken, zullen we nuchter bloed verzamelen voor de bepaling van glucose, HbA_{1c}, lipidspectrum, lever- en nierfunctie (eGFR). Albumine wordt gemeten in de urine (microalbuminurie). Daarnaast zullen we deelnemers continu glucosemonitoring-apparaat (Freestyle Libre) uitlezen voor hun tijd in bereik en hyper- en hypoglykemische episodes en we zullen het exogene insulinedosisgebruik registreren. Bovenstaande metingen worden uitgevoerd bij elk bezoek op -3, 0, 3 en 6 maanden.

Intestinale microbiota samenstelling

We zullen veranderingen in de samenstelling van de fecale darmmicrobiota na -3, 0, 3 en 6 maanden bepalen, evenals veranderingen in de samenstelling van de

microbiota in de dunne darm na 0 en 3 maanden. De samenstelling van de fecale darmmicrobiota wordt bepaald aan de hand van fecale monsters die thuis door de deelnemers worden verzameld. De samenstelling van de microbiota in de dunne darm zal bepaald worden aan de hand van duodenumbiopsen verkregen via gastroscopie. DNA zal worden geëxtraheerd uit duodenumbiopsen en fecale monsters, die op een Illumina-platform worden gesequenced.

Metabolieten van darmmicrobiota

We zullen veranderingen in de (microbiële) metabolietsamenstelling bepalen uit nuchtere plasmamonsters verkregen tijdens de MMT en uit 24-uurs urinemonsters verzameld na -3, 0, 3 en 6 maanden. Metabolieten zullen worden gemeten met UPLC-MS/MS voor metabolomics.

Vragenlijsten en inname via de voeding

Bij elk studiebezoek zullen vragenlijsten worden ingevuld om veranderingen te bepalen in:

- Diabetes complicaties, hypoglykemische episodes, insulinedoseringen en medicatiewijzigingen
- Hypo-bewustzijn
- Gastro-intestinale klachten
- Dieetopname 3 dagen voor bezoek

Auto-immuniteitsmarkers

Omdat we aanwijzingen hebben gevonden dat immuunstatus bij aanvang de response

of FMT kan voorspellen, wordt bij het eerste studiebezoek gedetailleerde flowcytometrie uitgevoerd om circulerende immuuncelfracties te karakteriseren. Dit omvat quantificering van de algemene leukocytsamenstelling (monocyt/T/B/NK), granulocyten (Neu/Eo/Baso), met name gericht op veranderingen in de CD4-, CD8-T-cel- en Treg-compartimenten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Type 1 diabetes mellitus (T1D) is een auto-immuunziekte die wordt gekenmerkt door een progressieve afbraak van bètacellen en daaropvolgende insulineafhankelijkheid en vooral optreedt in de eerste 2-3 decennia van het leven. In de afgelopen dertig jaar is de incidentie van T1D verdrievoudigd, wat heeft geleid tot een toename van aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit bij de getroffen en in vergelijking met gezonde controles. In feite leidt T1D gediagnosticeerd in de kindertijd tot een verlies van bijna 20 jaar aan levensverwachting, wat meer is dan de meeste vormen van kanker bij kinderen. Ondanks tientallen jaren van intensief onderzoek bij proefdieren, zijn de omgevingsfactoren die T1D veroorzaken nog steeds onbekend en therapeutische strategieën hebben steevast gefaald om ziekteprogressie te stoppen.

Aangezien de verhoogde incidentie van T1D voornamelijk wordt waargenomen bij personen die geen genetische aanleg hebben, is gesuggereerd dat omgevingsfactoren, waaronder gewijzigde voeding, antibioticagebruik en geboortewijze een rol spelen, en deze factoren zijn steevast in verband gebracht met veranderingen in het microbiom. Er is inderdaad een veranderde samenstelling van de fecale microbiota waargenomen bij adolescente T1D-patiënten. Bovendien is op het moment van diagnose een verhoogde hoeveelheid pathogene bacteriesoorten geïdentificeerd in fecale monsters van T1D-patiënten. Interessant is dat deze veranderde fecale microbiota al aanwezig is vóór het klinische begin van T1D en gerelateerd is aan auto-antilichamen tegen eilandjes.

Niet-obese diabetische (NOD) muisstudies suggereren dat interactie van darmmicroben met het aangeboren immuunsysteem een ****kritische factor** is bij het ontwikkelen van T1D, hoogstwaarschijnlijk door het induceren van een veranderde T-helpercel type 17 (Th17) populatie in de dunne darm. Een van de huidige hypothesen die het microbiom in verband brengt met de immunologische toestand, is de productie van microbiële metabolieten zoals de korteketenvezuren (SCFA's).

De productie van deze verbindingen is inderdaad veranderd in T1D, en het is bekend dat butyraat (een van de bekendste SCFA) de T-celfunctie bij muizen stabiliseert. Bovendien kan irritatie van de ductus pancreaticus door microbiota in de proximale darm bijdragen aan bètacelontsteking. Door gunstige darmmicrobiota in de proximale darm te brengen, kunnen de organismen of hun metabolieten die de immunologische tonus veranderen en het pancreaskanaal irriteren worden verzwakt, wat mogelijk resulteert in een verbeterde bètacelfunctie en herstel.

Onze hypothese is dat als men in staat is om de (dunne) darmflora vorm te geven met een fecale microbiota transplantatie (FMT), het mogelijk zou kunnen zijn om de vernietiging van β -cellen te stabiliseren of zelfs om te keren, waardoor de exogene insulinebehoefte en daarmee samenhangende complicaties bij T1D worden verminderd. Eerder toonden we aan dat een FMT de samenstelling van de microbiota significant kan veranderen gedurende een periode van 7-8 weken. Bovendien is het een veilige procedure, die al meer dan 500 keer in ons instituut is uitgevoerd zonder enige procedure gerelateerde complicaties. Daarom hebben we in 2013 een gerandomiseerde pilotstudie gestart waarin de werkzaamheid van repetitieve allogene (gezonde donor) vs. autologe (eigen) FMT op de resterende β -celfunctie in nieuw ontstane T1D (DIMID-studie) werd vergeleken. Nieuw gediagnosticeerde T1D-patiënten werden geïncubeerd en gerandomiseerd naar de allogene (n=10) of autologe FMT-groep (n=10). Voor de allogene FMT werden gezonde donoren gebruikt die op leeftijd en geslacht waren gematcht.

Verrassend genoeg had autologe FMT een significant effect op het behoud van de resterende β -celfunctie, zoals bepaald door de gestimuleerde C-peptide respons na een maaltijdtest. Interessant is dat de allogene FMT van een gezonde donor een iets minder duidelijk gunstig effect had. We hebben verschillende veranderingen gevonden die worden veroorzaakt door zowel donor- als autologe FMT op de samenstelling van het darmmicrobioom en hebben verschillende bacteriestammen en plasmametabolieten en T-celsignaturen geïdentificeerd die de respons op FMT voorspelden.

De positieve impact van de autologe FMT op de bètacelfunctie biedt een interessante mogelijkheid om de vernietiging van bètacellen te stabiliseren en de honeymoon-periode te verlengen of zelfs terug te brengen (waarbij personen met recent gediagnosticeerde T1D goed gereguleerd blijven met minimale doses insuline). Vooral omdat het gebruik van autologe FMT is hierbij potentieel vertaalbaar naar een klinische toepassing, omdat deze nog minder risico's met zich meebrengt dan het gebruik van gezonde donor FMT (overdracht van potentieel onbekende pathogenen). Bovendien, de huidige FMT-procedure waarbij de fecale suspensie via een nasoduodenale buis wordt toegediend, is invasief, tijdrovend en veroorzaakt ongemak voor de patiënt. Het gebruik van ingekapselde autologe FMT is daarentegen niet-invasief, veroorzaakt geen ongemak en kan eenvoudig thuis worden toegediend. Indien succesvol, biedt het gebruik van autologe FMT-capsules een veilige en haalbare optie om recent gediagnosticeerde

T1D-patiënten dagelijks te behandelen om bij te dragen aan het behoud van bètacellen met een vermindere kans op hypos en complicaties als gevolg.

De afgelopen jaren hebben we daarom gewerkt aan het opzetten van de productie van gevriesdroogde FMT (LFMT) capsules in Amsterdam UMC. We optimaliseerden het vriesdroogproces en bepaalden de levensvatbaarheid van de fecale microben tijdens de verwerkingsstappen en tijdens de opslag. Lyoprotectant trehalose 10% in combinatie met maltodextrine 5% bleek de hoogste bacteriële levensvatbaarheid te bieden en de microbiële samenstelling het beste te behouden tijdens vriesdrogen. De optimale vriesdroogtijd werd bepaald op 48 uur bij -80°C. Zoals verwacht nam de bacteriële levensvatbaarheid tijdens de bereiding van de LFMT-capsules licht af, vooral na vriesdrogen en inkapseling. Deze kleine afname van de levensvatbaarheid na invriezen en vriesdrogen is een bekend fenomeen en onmogelijk te vermijden. Gelukkig kunnen de levensvatbare microben zich na herstel van de microben in de dunne darm vermenigvuldigen en transplanteren, wat in eerdere studies is aangetoond. Bovendien vonden we dat de fecale bacteriën in bevroren FMT- en LFMT-capsules stabiel waren tijdens opslag in de vriezer, zonder enige relevante afname van de bacteriële levensvatbaarheid.

We stellen daarom voor om de resultaten van onze autologe FMT-studie in T1D toe te passen op onze huidige ontwikkelingen met het bereiden van autologe LFMT-capsules om verdere bètacelafbraak bij T1D-patiënten met resterende bètacelfunctie te stabiliseren. We zullen ook onderzoeken of het gunstige effect van autologe FMT zich uitbreidt naar recent gediagnosticeerde (0,5-3,5 jaar) T1D-patiënten, aangezien bekend is dat bètacelafbraak en functieverlies progressief is gedurende de eerste 5-7 jaar en daarna stabiliseert. Gedurende deze periode verliezen individuen hun zogenaamde wittebroodswekenperiode waarin ze steeds afhankelijker worden van intensief insulinegebruik en glucosemonitoring. Daarom is het denkbaar dat deze patiëntengroep baat heeft bij therapieën die de functie van bètacellen behouden en deze toepassing een voorzichtige maar belangrijke stap maakt in de richting van een therapie voor bètacelbehoud in T1D op basis van modulatie van het microbiom.

Doel van het onderzoek

In deze studie zullen we onderzoeken of capsules met autologe (eigen) gelyofiliseerde fecale microbiota (LFMT), dagelijks ingenomen gedurende 3 maanden, gunstige effecten heeft op de resterende bètacelfunctie (C-peptide-secretie na MMT) bij recent gediagnosticeerde T1D (0,5-3,5 jaar). Een parallelle doelstelling is om het effect op glykemische controle te beoordelen en te zien welke microbiota in de dunne en dikke darm (fecale monsters) in de loop van de tijd in verband worden gebracht met deze klinische veranderingen.

Onderzoeksopzet

Studieontwerp

Dit is een open-label single-arm, single centre studie. Gedurende een run-in periode van 3 maanden wordt de ontlasting van de deelnemers verzameld en verwerkt tot gevriesdroogde fecale microbiota capsules. Na de inlooperperiode zullen de deelnemers gedurende 3 maanden dagelijks de autologe FMT capsules innemen, gevolgd door een follow-up periode van 3 maanden. In totaal worden deelnemers na opname 9 maanden gevolgd.

Studiebezoeken

De proefpersonen zullen in totaal 4 keer het AMC bezoeken. Elk bezoek duurt 180 minuten (maximaal 12 uur verdeeld over 9 maanden).

Bezoek 1: Screening en inloopbezoek (-3 maanden)

Patiënten zullen worden gescreend op geschiktheid in de GUTDM1-studie (NL73189.018.20, METC_2020_105) en uitgenodigd om deel te nemen. Bij elk bezoek aan het onderzoek zal een MMT worden uitgevoerd, zal er bloed worden afgenomen voor biochemie en zullen patiënten de voedingsdagboeken, vragenlijsten, 24-uurs urine en ontlasting inleveren. Daarnaast meten we lengte, gewicht, bloeddruk en berekenen we de BMI. Omdat de ontlasting nodig is om de autologe FMT-capsules te bereiden, krijgen de deelnemers de instructie om minimaal 150 gram verse ontlasting op te vangen. Als de verse ontlasting onvoldoende is (<150 g), wordt de deelnemers gevraagd om meer verse ontlasting op te halen en op een later tijdstip (maar vóór het baselinebezoek) naar het AMC te brengen.

Bezoek 2: baseline bezoek (0 maanden)

Bij dit bezoek wordt een gastroscopie uitgevoerd en worden 6 duodenumbipten afgenomen. De MMT wordt herhaald, er wordt bloed afgenomen voor biochemie en de deelnemers leveren de voedingsdagboeken, vragenlijsten, 24-uurs urine en ontlasting in. Daarnaast meten we lengte, gewicht, bloeddruk en berekenen we opnieuw de BMI. Daarna start de deelnemer gedurende 3 maanden (84 ± 6 dagen) met de LFMT-capsules. De eerste capsule wordt ingenomen met de aanwezige onderzoeker om ervoor te zorgen dat de deelnemer de capsules goed verdraagt. Na dit bezoek wordt de deelnemer tweewekelijks gecontacteerd om de naleving te verzekeren.

Bezoek 3: vervolgbezoek (3 maanden)

Tijdens dit bezoek wordt de gastroscopie herhaald en worden 6 duodenumbipten afgenomen. De MMT wordt herhaald, er wordt bloed afgenomen voor biochemie en de deelnemers leveren de voedingsdagboeken, vragenlijsten, 24-uurs urine en ontlasting in. Daarnaast meten we lengte, gewicht, bloeddruk en berekenen we opnieuw de BMI. Deelnemers stoppen met de LFMT-capsules en retourneren eventuele resterende capsules aan de onderzoeker.

Bezoek 4: vervolgbezoek (6 maanden)

Tijdens dit laatste bezoek wordt de MMT herhaald, wordt er bloed afgenomen voor biochemie en leveren de patiënten de voedingsdagboeken, vragenlijsten, 24-uurs urine en ontlasting in. Daarnaast meten we lengte, gewicht, bloeddruk en

berekenen we opnieuw de BMI.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na de run-in van 3 maanden zullen patiënten gedurende een periode van 3 maanden dagelijks worden behandeld met capsules die gevriesdroogde autologe microbiota bevatten. Tijdens de run-in fase verzamelen de deelnemers hun ontlasting, die wordt verwerkt tot de autologe LFMT-capsules met ongeveer 1 gram ontlasting per capsule en bewaard bij -80°C. Deelnemers bewaren de capsules thuis in de vriezer en nemen gedurende 3 maanden (84 ± 6 dagen) één capsule per dag in. Het wordt aangeraden om capsules 's morgens op een lege maag met een glas water in te nemen, bij voorkeur een uur voor het ontbijt (terwijl u nog aan het vasten bent).

Inschatting van belasting en risico

De deelnemer kan er mogelijk indirect baat bij hebben om de relatie tussen het darmmicrobioom en de resterende bètacelfunctie verder te ontrafelen. De DIMID-studie was veelbelovend, wat suggereert dat manipulatie van het darmmicrobioom inderdaad de resterende bètacelmasse kan behouden. Deelnemers kunnen baat hebben bij een verhoogde resterende bètacelfunctie, wat gepaard gaat met een lager risico op diabetische complicaties en hypoglykemie. Op de lange termijn kan de FMT-procedure worden verfijnd tot een probiotische formulering of een combinatie van krachtige microbiële metabolieten en antigenen die samen immuuntolerantie induceren.

Voor de gemengde maaltijdtest moet de lang- en kortwerkende ochtendinsuline worden onthouden. Dit brengt een klein risico op hypo- en hyperglykemie met zich mee. De studiedeelnemers zullen zorgvuldig worden geïnstrueerd en er wordt daarom geen groot risico verwacht in het kader van deze procedure. Het plaatsen van de intraveneuze canule in onze studie kan een onaangename ervaring zijn voor de proefpersonen en kan leiden tot blauwe plekken. De hoeveelheid afgenomen bloed (70 ml) ligt ver onder de maximale 500 ml per dag; andere onderzoeksprocedures (zoals het verzamelen van ontlasting of een dieetdagboek) worden als ongevaarlijk beschouwd en zullen geen ongemak veroorzaken.

De gastroscopie is een procedure die gepaard gaat met ongemak, maar wanneer deelnemers goed vasten, is het zeer veilig. Het vereiste vasten gaat gepaard met een klein risico op hypoglykemie, waarvoor de deelnemers adequaat zullen worden geïnstrueerd. In het tijdperk van continue glucosemonitoring is dit risico überhaupt erg laag.

In ons centrum zijn FMT-procedures niet in verband gebracht met ernstige bijwerkingen en werden alleen milde gastro-intestinale symptomen gemeld door deelnemers. Vergeleken met een allogene FMT van gezonde donoren, brengt de autologe FMT-benadering die in deze studie wordt gebruikt, geen risico op overdracht van pathogenen met zich mee. Bovendien zijn de LFMT-capsules niet

invasief, veroorzaken ze bijna geen ongemak voor de patiënt en kunnen ze gemakkelijk door de patiënt worden ingenomen in vergelijking met de verse FMT die wordt toegediend.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- 1 mannen en vrouwen met recent gediagnosticeerde (0.5-3.5 jaar) type 1 diabetes mellitus
- 2 leeftijd 18-65 jaar)

3 BMI 18-30kg/m²

4 Detecteerbare residuele beta cel functie (gemeten in plasma of urine)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Andere auto-immuun aandoening (bijv hypo- of hyperthyreoidie, reumatoïde artritis)
2. (Verwachte) langdurig verzwachte verzwakking immuunsysteem (recente chemotherapie, HIV infectie met CD4 <240/mm³)
3. Ernstige gastro-intestinale aandoeningen: coeliakie, chronische diarree, chronische obstipatie, irritable bowel syndroom (IBS) of inflammatoire darm ziekte (IBD)
4. Gebruik van antibiotica of protonpompremmers laatste 3 maanden gedurende de studieperiode.
5. Gebruik van pre/probiotica laatste 3 maanden
6. Roken of drug gebruik (MDMA/Amphetamine/Cocaine/heroïne/GHB) in laatste 3 maanden
7. >21 eenheden alcohol per week in laatste 3 maanden
8. Zwangerschap of lactatie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	10-05-2022
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-01-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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	NL79666.018.21