

Synbiotica en geconditioneerde fecale microbiota transplantatie om niet alcoholische steatohepatitis te behandelen.

Gepubliceerd: 15-08-2022 Laatste bijgewerkt: 06-04-2024

Primair doel Onderzoeken hoe goed NASH behandeld kan worden met A. soehngenii, gepasteuriseerde A. muciniphila, B. animalis subsp. lactis en FOS, met en zonder LFMT-capsules van voorbehandelde veganistische donoren. Secundair doel Onderzoeken via...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Lever- en galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51470

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SYNCH-studie

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

non alcoholische leververvetting en ontsteking, non alcoholische steatohepatitis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amsterdam UMC

Overige ondersteuning: A-mansia Biotech, Caelus Health, Het onderzoek wordt

hoofdzakelijk gesponsord door een TKI-LSH PPP beurs van Health Holland (TKI: Top Consortia for Knowledge and Innovation LSH: Life Sciences & Health; PPP: public-private partnerships). Daarnaast dragen de bedrijven Caelus Health (producent van A. soehngenii en leverancier van Bifidobacterium animalis) en A-mansia Biotech (leverancier van A. muciniphila) ook financieel bij aan het Consortium.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fecale microbiota transplantatie, Non alcoholische steatohepatitis, Probiotica, Synbiotica

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verbetering van leverhistologie in deelnemers met NASH en fibrose graad 0-3, met verbetering gedefinieerd als een afname van steatohepatitis met ≥ 1 SAF-A punt, in afwezigheid van toename van fibrose, of verbetering van ≥ 1 graad lever fibrose zonder verergering van steatohepatitis.

Secundaire uitkomstmaten

- non invasieve uitkomstmaten van NAFLD: multiparametrische MRI van de lever en omringend subcutaan vetweefsel ((MRI-PDFF, MR elastografie, gecorrigeerde T1), FibroScan Elastografie en 'Controlled Attenuation Parameters', plasma panel Enhanced Liver Fibrosis (ELF), plasma pro-C3 concentratie.
- lever genexpressie-profiel: lipogenese-, inflammatoire- en fibrogenese-pathways.
- Lever pathologie, histopathologische kenmerken, immunofluorescentie and pathofysiologische proteïnen bepalingen.
- veranderingen in bloedmarker bij het eind van de studie t.o.v. baseline. Deze bloedmarkers zijn: leverenzymen (i.e. alanine amino transferase (ALAT), aspartate amino transferase (ASAT), gamma glutamyl transferase (GGT), alkaline

phosphatase (AF)), inflammatoire markers (i.e. leukocytes, monocytes, CRP, IL-1(β), IL-6, IL-11, IL-17, IL-32, TNF- α , IFN- γ), SCFAs (i.e. propionaat, butyraat, acetaat), lactaat, plasma lipiden (i.e. LDL, HDL, triglyceriden, totaal cholesterol), FGF-21, adiponectine, leptine, lipopolysacchariden and zonuline. Verder zullen er receptorbepalingen en metabolomics- en lipodomics-panels worden ingezet.

- fecale microbiota read outs (compositie, engraftment, tracking van de soorten) en diens metabolieten, fecale SCFA-compositie, and fecaal albumine.
- glycemische controle, insuline resistentie, HOMA-index (HOMA-IR), buikomvang, lichaamsgewicht/BMI and percentage lichaamsvet.
- metabool syndroom-criteria / %
- kwaliteit van leven vragenlijsten (algemeen (SF36) and NAFLD/NASH-specifiek (CDLQ-NAFLD)).

Andere onderzoeksparameters

- BMI
- Percentage lichaamsvet
- Buikomvang
- Comorbiditeiten
- Roken, ja/nee
- Alcohol intake
- Polyfarmacie (gedefinieerd als chronisch gebruik van ≥ 5 verschillende medicamenten)

- Dagelijkse calorie intake
- Dagelijkse vet intake

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De prevalentie van non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) wereldwijd is 20-30%, en blijft stijgen ten gevolge van het toenemend prevalentie van de twee hoofdzakelijke risicofactoren; obesitas en diabetes mellitus type 2 (T2DM). In patiënten met diabetes mellitus is dit zelfs 60-80%. NAFLD kan overgaan in non-alcoholic steatohepatitis (NASH), met als gevolg leverfibrose, levercirrose en uiteindelijk in een klein deel hepatocellulair carcinoom. Zo is NASH sinds 2018 na alcohol-geassocieerde leverschade de meest frequente reden voor een levertransplantatie. Bovendien is fibrotische NASH sterk geassocieerd met atherosclerotische cardiovasculaire ziekten en lever-gerelateerde en algemene mortaliteit.

Hoewel NAFLD en de progressie naar NASH een complexe pathogenese heeft met meerdere 'pathways', lijkt insuline resistentie hierin centraal te staan. Dit leidt tot perifere lipolyse, met als gevolg een toegenomen aanvoer hepatopetale flow van vrije vetzuren (FFAs). Dit zorgt voor lipotoxiciteit in de lever, wat NASH trigger, necro-inflammatie induceert en uiteindelijk d.m.v. activatie van stellaatcellen leidt tot leverfibrose.

Tot dusver is er nog geen behandeling voor NAFLD en NASH. Studies in dieren en observationele studies in mensen laten zien dat het intestinale microbiom een grote invloed heeft op het ontwikkelen van NASH. Veranderde compositie van het intestinale microbiom, vaak met butyraat-producerende bacteriën, verminderde diversiteit, bacteriële overgroei en tekenen van toegenomen intestinale permeabiliteit, is geassocieerd met de ontwikkeling van NASH.

In een onderpowerde pilot studie van onze groep zagen we reeds dat fecale microbiota transplantatie (FMT) van veganistische donoren een anti-inflammatoir effect had, zich uitend in een positief effect op histopathologische necro-inflammatie. Daarbij zagen we dat met name één bacterie, *Anaerobutyricum soehngenii*, buitenproportioneel veel voorkwam in het microbiom na behandeling met FMT. Bovendien toonde een andere studie in obese muizen reeds aan dat *A. soehngenii* insuline gevoeligheid verhoogde en de intrahepatische hoeveelheid triglyceriden verlaagde. *A. soehngenii* zet onder andere lactaat en acetaat intraluminaal om in butyraat. Butyraat, een 'korte keten vrij vetzuur' (SCFA) lijkt (ook in andere studies) een positief effect te hebben op NAFLD/NASH. Butyraat lijkt de inflammatie in NASH te remmen door te zorgen voor een toename

van regulatoire T-cellen in de lever, de migratie van neutrofiële granulocyten naar de lever te verminderen en in de darm de intestinale barrièrefunctie te verbeteren. Ook zet *A. soehngenii* lactaat, wat toegenomen is bij patiënten met T2DM, om in butyraat. We verwachten dat dit ook een voordelig effect op NASH zal hebben.

Daarbij is het goed om het uitgebreid onderzochte probioticum *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* in beschouwing te nemen. *B. animalis* subsp. *lactis* heeft als producten van fermentatie (van bijvoorbeeld fructo-oligosacchariden) lactaat en acetaat. Door *B. animalis* subsp. *lactis* te combineren met *A. soehngenii*, wordt er een trofische keten gecreëerd waarmee via de twee genoemde bacteriën uiteindelijk butyraat wordt gevormd. In een model van de dunne darm werd reeds aangetoond dat de combinatie van de twee bacteriën zorgt voor een forse toename van butyraatproductie. Tot slot heeft *B. animalis* subsp. *lactis* op zichzelf staand anti-inflammatoire effecten en verbetert het klachten van intestinale discomfort.

Gepasteuriseerde *Akkermansia muciniphila*, een ander probioticum, verbetert de immunologische homeostase van de intestinale mucosa, verbetert de intestinale barrière functie en draagt bij aan metabole gezondheid. Opmerkelijk en goed om te vermelden is dat een onderzoek in muizen en een onderzoek in mensen aantoonde dat het pasteuriseren van *A. muciniphila* de voordelige effecten van *A. muciniphila* juist liet toenemen ten opzichte van ongepasteuriseerde *A. muciniphila*. Een ander onderzoek in mensen met overgewicht en insulineresistentie toonde dat gepasteuriseerde *A. muciniphila* leidde tot een verbetering van metabole parameters (zoals insuline gevoeligheid, de hoeveelheid insuline in het bloed, totaal plasma cholesterol) en bloedwaarden van markers voor leverdysfunctie, terwijl de hoeveelheid plasma lipopolysacchariden (LPS) juist daalde (wat kan worden geïnterpreteerd als een verbetering van de intestinale barrièrefunctie). Tenslotte toonde een onderzoek in een NAFLD-muismodel aan dat *A. muciniphila* NAFLD voorkwam door de regulatie van genexpressie betrokken bij vetsynthese en inflammatie in de lever. Tot slot is goed om te vermelden dat alle drie de eerder genoemde probiotica uitgebreid toxicologisch zijn getest en reeds in een veelvoud van studies in mensen zijn gebruikt, zonder dat zij daarbij tot (ernstige) bijwerkingen dan wel gevaar leidden.

Een andere effect van *A. soehngenii* en *A. muciniphila* heeft betrekking op glucagon-like peptide 1 (GLP1). In patiënten met het metabool syndroom (vaak gelijkend op patiënten met NAFLD/NASH; NAFLD is de hepatische uiting van metabool syndroom) zorgde duodenale infusie met *A. soehngenii* voor een sterke toename van GLP-1 productie door de intestinale endocriene L-cellen, met onder andere minder fluctuaties van glucose over de dag tot gevolg. In een muismodel had de toediening van *A. muciniphila* ook toegenomen GLP-1 excretie tot gevolg. In een fase 2A trial met een GLP-receptor-1-agonist werd naast gewichtsverlies en verbeterde glycemische regulatie, ook verminderde insulineresistentie gedreven hepatopetale FFA aanvoer - de grootste bijdragende factor van een

teveel aan hepatisch vet. In een fase 2B trial werden daarnaast na behandeling met een GLP1-receptor-agonist ook histologische verbetering van NASH en leverfibrose gezien.

Gezien grote farma-trials die getracht hebben NAFLD te behandelen veelal uiteindelijk niet een klinisch relevant effect bereikten, wordt er door de onderzoekers en experts van NAFLD gedacht, dat net zoals bij andere facetten van het metabool syndroom, zoals dyslipidemie, hypertensie of T2DM, een combinatietherapie misschien uiteindelijk de oplossing zal bieden. Dit is voor ons de reden om binnen de behandeling van NASH via het intestinale microbioom, voor een aanpak met meerdere bacteriële stammen en werkingsmechanismen kiezen. De FMT zullen wij gelyofyliseerd (= 'gevroesdroogd') toedienen in de vorm van capsules. LFMT-capsules te hebben in de literatuur een vergelijkbare engraftment, gemeten in feces, en werkzaamheid op andere ziekten. Door het gebruik van LFMT-capsules verminderen we in vergelijking tot FMT per duodenumsonde niet alleen de belasting op de patienten, maar benaderen we ook een therapie die een realistische plek in de behandeling van patienten met NASH kan innemen.

Daarbij zullen wij tot slot deelnemers gelijktijdig suppleren met het prebioticum fructo-oligosaccharide. De combinatie van pre- en probiotica wordt synbiotica genoemd. Prebiotica worden niet verteerd door mensen, maar wel kunnen wel worden gefermenteerd door bacteriën. De fermentatie van fructo-oligosacchariden is ten eerste een bron van energie voor de bacteriën. Studies met enkel suppletie van fructo-oligosacchariden laten fors toegenomen hoeveelheden intestinale *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* en *Akkermansia muciniphila* zien. Bovendien zijn fructo-oligosacchariden het substraat voor deze bacteriën om SCFAs van te produceren. Daarbij toonde een cocktail van synbiotica in een fibrotische-NASH muismodel histopathologische verbetering. In patienten met NAFLD die met synbiotica behandeld werden, daalde het alanine amino transferase (ALAT) en tumor necrosis factor alpha (TNF-α). In weer een ander onderzoek daalde het ALAT en de leverstijfheid gemeten met elastografie. Tot slot laat een kleine studie uit België reeds een positief effect van fructo-oligosaccharide suppletie op histopathologische uitkomsten zien in NAFLD/NASH patienten.

Door onze synbiotische aanpak, denken we in de verschillende complementaire facetten te voorzien om d.m.v. het intestinale microbioom NASH te behandelen. Fructo-oligosacchariden voorzien in de energie voor de bacteriën, en levert het substraat zodat er via *B. animalis* subsp. *lactis* en *A. muciniphila* butyraat gevormd wordt. Deze twee bacteriën zullen samen met *A. muciniphila* zorgen voor verminderde insuline-resistentie, verminderde hepatische influx van FFA's en een verbeterde intestinale barrierefunctie. Dit zal leiden tot verminderde leververvetting, -inflammatie en dientengevolge verminderde leverfibrose.

Doel van het onderzoek

Primair doel

Onderzoeken hoe goed NASH behandeld kan worden met *A. soehngenii*, gepasteuriseerde *A. muciniphila*, *B. animalis* subsp. *lactis* en FOS, met en zonder LFMT-capsules van voorbehandelde veganistische donoren.

Secundair doel

Onderzoeken via welke mechanismen *A. soehngenii*, pasteurized *A. muciniphila*, *B. animalis* subsp. *lactis* en FOS met en zonder LFMT-capsules van voorbehandelde veganistische donoren invloed hebben op NASH.

Onderzoeksopzet

Dubbelblind, placebo-gecontroleerde, gerandomiseerd onderzoek in één medisch centrum.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers zullen 3x 21 LFMT-capsules en dagelijks 2 LFMT-capsules of placebo krijgen. Alle deelnemers nemen dagelijks vanaf 3 dagen voor de studie en gedurende 24 weken tijdens de studie 10^9 *A. soehngenii* CH-106 cellen, 10^{10} *B. animalis* subsp. *lactis* BLC1, 3×10^{10} gepasteuriseerde *A. muciniphila* cellen, en 5 gram FOS.

Inschatting van belasting en risico

Voordelen

NAFLD en NASH kennen een grote en stijgende prevalentie: 20-30% van de wereldbevolking heeft enige vorm van NAFLD. NAFLD-gerelateerde levercirrose is steeds vaker een indicatie voor levertransplantatie en ook NASH-gerelateerd hepatocellulair carcinoom neemt toe. Het is een aandoening met een langzaam progressief beloop en NASH-leverfibrose sterk geassocieerd is met atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen en lever-gerelateerde en algehele mortaliteit. Desondanks is er nog geen bewezen effectieve of geregistreerde behandeling voor actieve/voortgeschreven stadia van NAFLD-NASH.

Zoals beschreven in de onderzoeksaanvraag, is er een groot aantal onderzoeken dat het darmmicrobioom associeert met NAFLD-NASH. Toch is er uit deze onderzoeken nog geen darmmicrobioom-gerichte behandeling ontwikkeld tot nu toe, en dit wordt in het onderzoeksveld een belangrijke stap geacht. Gebaseerd op onze eerdere darmmicrobioom-gerichte studie in NAFLD-NASH-patiënten en onderzoeken met probiotica in NASH, willen wij als onderzoeksgroep deze ontwikkelstap nu zetten in een studie met een adequate sample size om de hypothese dat darmmicrobioommanipulatie NASH en leverfibrose kan verminderen op een gedegen manier te toetsen.

De vraag welke voordelen er van het onderzoek zijn, splitsen wij uit in drie delen.

Ten eerste is er een verwacht korte termijn voordeel voor de deelnemers. In ons onderpowerde pilot onderzoek waarbij we FMT gaven aan patienten met NAFLD, werd er een trend gezien tot reductie van necro-inflammatie (inflammatie en ballooning) in het histopathologisch preparaat van de levers met NASH. Inflammatie en ballooning zijn de meest belangrijke voorspellers voor progressie naar leverfibrose door NASH, en daarmee naar de secundaire complicaties van NAFLD-NASH. In de nu ontwikkelde SYNCH-studie zal de helft van de deelnemers loten voor de LFMT-capsules, waarvan wij verwachten dat ze er reeds profijt van zullen hebben tijdens de studie. Daarnaast worden alle deelnemers behandeld met een synbiotische combinatie. Meerdere kleinere trials bij patiënten met NASH laten een voordelig effect op NASH zien van een synbiotische behandeling, zonder dat er grote bijwerkingen optraden. We verwachten dan ook dat de synbiotische behandeling de deelnemers veel extra voordeel gaat opleveren tav reductie van hun NAFLD-NASH.

Nog belangrijker is dat patiënten zelf nog profijt kunnen hebben van de ontwikkeling van een behandeling van NASH. NASH is een langzaam progressieve, chronische ziekte, en heeft op dit moment nog geen erkende behandeling. Wanneer deze studie leidt tot het ontwikkelen van een behandeling van NASH, zou het heel goed kunnen dat de deelnemers hier zelf ook nog mee behandeld zullen worden. Daarnaast helpen deelnemers bij het verder ontwikkelen van inzichten in de pathofysiologie van NASH en de relatie met het intestinale microbiom, wat mogelijk weer tot volgende aanknopingspunten leidt en de hoeksteen kan zijn voor andere toekomstige behandelingen van NASH. En niet alleen kan dit leiden tot behandeling, ook zou deze interventiestudie en de inzichten die we hieruit deduceren kunnen leiden tot preventie in de vorm van doelmatige en betrekkelijk eenvoudig toepasbare lifestyle- en dieet-interventies die gericht zijn op het darmmicrobiom.

Tot slot is het goed om naar de gezondheidswinst op populatieniveau te kijken. Zoals gesteld, kennen NAFLD en NASH kennen een enorme, stijgende prevalentie in navolging van toename van de twee voornaamste risicofactoren: obesitas en diabetes mellitus type 2. Daarbij is fibrotische NASH sterk geassocieerd is met atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen en lever-gerelateerde en algehele mortaliteit.

Wanneer het huidige onderzoek leidt tot een behandeling voor NASH, is er, gezien de indrukwekkende prevalentie, een enorm grote gezondheidswinst te behalen. Bovendien geven synbiotica en LFMT-capsules in vergelijking tot huidige medicamenteuze alternatieven die nu als behandeling voor NASH in fase 2 en 3 trials onderzocht worden, een significante reductie van bijwerkingen en risico's.

Belasting en risico's

Het studieprotocol is voor deelnemers intensief. De handelingen zijn als volgt: op de studiedagen (3x) inname van een bulk van 21 LFMT-capsules (dan wel placebo) en dagelijks inname van 2 LFMT-capsules (dan wel placebo), dagelijkse inname van pre- en probiotica, 2x een leverbiopsie, 2x een MRI, 4x 7 dagen continue glucosemeting en 5x een bloedafname. Er zit met name een risico aan de leverbiopsieën, echter deze zijn wel zeer gering, 2x een kans van ongeveer 1 op 1000. Deze complicaties behelzen met name kleine zelflimiterende nabloeding en patiënten zullen voor het optreden hiervan nauwlettend door ons worden geobserveerd. Hieronder zijn de rationales, risico's en de belasting uitgebreider uiteengezet.

LFMT-capsules en inname van pre- en probiotica

In de literatuur en in ons centrum, waar uitgebreide ervaring is met FMT, is FMT niet geassocieerd met (ernstige) bijwerkingen. In de literatuur die zich richt op de behandeling met LFMT-capsules, is het risico op bijwerkingen minder in vergelijking met het inlopen van verse FMT via een duodenumsonde. De meest voorkomende is milde kortdurende buikpijn, verder komen ook misselijkheid, diarree en flatulentie voor. De frequentie van de bijwerkingen is voor LFMT-capsules vergelijkbaar met verse FMT, en in placebo gecontroleerde studies zelfs gelijk aan de frequentie in de placebogroep.

Met betrekking tot enig infectierisico dat transplantatie van feces zou behelzen, worden donoren van de FMT uitgebreid gescreend op pathogenen om zo het risico van overgebrachte infecties te minimaliseren. Deze screening wordt herhaald nog voordat de LFMT-capsules aan de deelnemers worden toegediend. Immuundeficiënte personen worden geëxcludeerd in deze studie.

De belasting van het innemen van de LFMT-capsules zal bestaan uit 3x een bulk van 21 capsules op de studiedagen, en dagelijks 2 capsules. Bij de inname van 21 capsules op 1 dag zullen de capsules per 3 verspreid over de dag ingenomen worden zodat de theoretische mogelijkheid dat ze in de maag aan elkaar plakken wordt voorkomen. We zullen capsules gebruiken die pas in het duodenum openen, zodat de inhoud van de capsules niet in de maag of hoger in het maag-darmstelsel zal komen.

Dagelijkse inname van 3 bacterie stammen (3 capsules) en 5 gram fructo-oligosacchariden (zoetig poeder dat is op te lossen). Bijwerkingen zijn met name toegenomen flatus en een onprettig gevoel in de buik.

Leverbiopsie

Tot op heden is leverbiopsie nog steeds de gouden standard in het beoordelen van progressie of reductie van NASH, en er is geen vervangende modaliteit voor, al helpen wij met dit onderzoek wel aan verdere ontwikkeling en validatie hiervan door ook multiparametrische MRI scans van de lever mee te nemen in het onderzoeksonderwerp. Bij therapieontwikkeling stelt bijvoorbeeld de Amerikaanse FDA leverbiopsie als vereiste voor clinical trials.

De echogeleide leverbiopsieën zullen worden uitgevoerd door een ervaren interventieradioloog. Echogeleide leverbiopsie is een relatief veilige methode met een complicatierisico van ongeveer 1 per 1000 personen. Deelnemers zullen worden gescreend op stollingsstoornissen, trombocyten-aggregatieremmer- en

anticoagulantiegebruik). Meestal betreft de complicatie een kleine, zelflimiterende bloeding van de biopsieplek. Patiënten kunnen dan worden geobserveerd in het ziekenhuis wanneer nodig. Met name de verdovingsprik(ken) voorafgaand van het leverbiopt kunnen pijnlijk zijn.

MRI en fibroscan

De MRI en fibroscan zijn secundaire uitkomstmaten die complementair zijn aan het biopt, en bij sampling error van het leverbiopt belangrijk zijn om het effect in breder perspectief te kunnen beoordelen.

De fibroscan is snel en oppervlakkig (te vergelijken met echografisch onderzoek). De MRI duurt ongeveer 45 minuten. Mensen met claustrofobie zullen worden uitgesloten van MRI.

Continue glucosemeting

Een continue glucose monitoring kan ons nog meer vertellen over de rol van GLP1. De deelnemers zullen deelnemers 4 keer 7 dagen een continue glucosemeting krijgen (middels Freestyle libre). Dit wordt doorgaans door diabetespatiënten, die dit chronisch hebben, goed verdragen, maar het kleine prikje bij het installeren kan kortdurend pijnlijk en vervelend zijn.

Bloedafname

De bloedafnames zullen niet alleen doelen om andere effecten te onderzoeken, maar ook om confounders op te sporen en de veiligheid van de deelnemers te waarborgen. Bloedafname kan leiden tot een (sub)cutane, zelflimiterende bloeding cq. blauwe plek. Ook is de prik mild pijnlijk.

Schriftelijk

Patiënten moeten dagelijks een dagboek van hun voedselinname bijhouden. Op twee momenten moeten ze twee kwaliteit van leven vragenlijsten invullen.

Contactpersonen

Publiek

Amsterdam UMC

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Amsterdam UMC

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
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)

- Leeftijd 18-75 jaar
- Biopsie-bewezen NASH binnen 32 weken voor inclusie, met een SAF steatose-score ≥ 1 , NASH activiteit-score ≥ 2 en een fibrose-score < 4 ; 50% van de deelnemers moeten, gebaseerd op het NASH CRN fibrose score systeem, tenminste een fibrosegraad 1 hebben, op basis van het oordeel van twee onafhankelijke leverpathologen.
- Goede beheersing van de Nederlandse of Engelse taal
- Deelnemers moeten de ontvangen informatie goed kunnen begrijpen en informed consent kunnen afgeven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Actueel significant alcohol gebruik, gedefinieerd als > 14 internationale eenheden voor vrouwen en > 21 internationale eenheden voor mannen. (1 internationale eenheid alcohol bevat ongeveer 14 gram alcohol)
- Tenminste 3 maanden van significant alcoholgebruik in de laatste 12 maanden. Significant wordt zoals hierboven gedefinieerd.
- Levercirrose of hepatocellulair carcinoom.
- Hepatitis B en/of C
- Auto-immuun hepatitis

- Ziekte van Wilson
- Primary scleroserende cholangitis
- primaire biliaire cholangitis
- alpha-1-antitripsine deficiëntie of hemochromatose
- Een levertransplantatie in de voorgeschiedenis, of op het moment van screening op de wachtlijst voor een levertransplantatie
- gebruik van pre-, pro- of synbiotica
- gebruik van systemische antibiotica in de 3 maanden voor randomisatie
- eerdere of geplande bariatrische chirurgie
- Diabetes mellitus met actieve behandeling met een GLP-1-receptor agonist
- Stollingsstoornis
- International normalized ratio (INR) van de prothrombine tijd >1.4 of een trombocytengetal $<100 \times 10^9/L$ ten tijde van screening
- Trombocytenaggregatieremmer- of anticoagulantiegebruik die niet tijdelijk gestaakt kan worden
- een groot cardiovasculair event in de 6 maanden voorafgaand aan de screening (bijvoorbeeld een myocardiinfarct of cerebrovasculair accident)
- langdurige gecompromiteerde immuniteit (bijvoorbeeld recente cytotoxische chemotherapie, een HIV-infectie met een CD4-getal < 240).
- actieve maligniteit of een voorgeschiedenis van een invasieve maligniteit (met uitzondering van curatief behandelde in situ carcinomen (bijvoorbeeld cervixcarcinoom of niet-melanoom huidcarcinomen), tenzij een complete remissie werd behaald.
- Geplande chirurgie in de duur van de trial periode, met uitzondering van kleine chirurgische ingrepen, ter beoordeling van de onderzoeker.
- zwangere of borstvoedende vrouwen
- enige andere omstandigheid, die naar de mening van de onderzoeker de gezondheid of compliantie ernstig in gevaar zou kunnen brengen, wanneer de persoon mee zou doen aan de studie.
- Gelijktijdige deelname aan een andere studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 17-11-2022
Aantal proefpersonen: 52
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-08-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 11-11-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 28-04-2023
Soort: Amendement
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

CCMO

ID

NL81001.018.22