

Probiotische formulering voor patiënten met schizofrenie of bipolaire stoornis die positief zijn gescreeend op verhoogde intestinale permeabiliteit

Gepubliceerd: 03-04-2019 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Het primaire doel van deze studie is om de effecten van probiotica te onderzoeken, in vergelijking met placebo, wanneer het naast een antipsychoticum / stemmingsstabiliserend medicijn wordt toegediend aan een geselecteerd patiëntenmonster. Ons doel...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53363

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GUTS

Aandoening

- Overige aandoening
- Manische en bipolaire stemmingsstoornissen en -afwijkingen

Synoniemen aandoening

Schizofrenie en bipolaire stoornis

Aandoening

Schizophrenia

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Stanley Medical Research Institute - SMRI

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bipolaire stoornis en probiotica, Darm, schizofrenie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de ernst van de psychiatrische symptomen zoals beoordeeld met de Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS).

Secundaire uitkomstmaten

secundaire uitkomsten zijn cognitie, functionele beperkingen zoals beoordeeld met het invaliditeitsschema van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO-DAS II), kwaliteit van leven, herstel en bijwerkingen samen met perifere immuunmarkers en markers van intestinale barrièrefunctie. Ontlasting en bloedmonsters worden geanalyseerd om optimale biomarkers voor respons op probiotica te identificeren.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Schizofrenie en bipolaire stoornis zijn ernstige psychische stoornissen, die beide een zware belasting vormen voor de wereldwijde gezondheid (WHO 2006). Hoewel de introductie van antipsychotica in de jaren vijftig de klinische symptomen van schizofrenie aanzienlijk heeft verbeterd (Tandon et al., 2010), veroorzaakt de ziekte nog steeds aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit (Saha et al., 2007). Bij bipolaire stoornissen is lithium al vele jaren de eerste keuze voor onderhoudsbehandeling, met anticonvulsiva en antipsychotica als

belangrijke alternatieven. Echter, tot 50% van de patiënten met een bipolaire stoornis reageert niet adequaat op deze behandelingen en heeft nog steeds last van manische en / of depressieve episodes, die vaak het functioneren ernstig beïnvloeden (Perlis et al., 2006). De pathogenese van deze stoornissen is nog verre van opgehelderd, maar zeer zeker multifactorieel, waarbij immuunregulatie een van de vele bijdragende factoren is.

Abnormale immuunresponsen zijn gemeld bij patiënten met schizofrenie en bipolaire stoornis, van verschillende ziektestadia en medicijnstatus (Muller & Schwarz, 2010; Horvath & Mirnics, 2014; Munkholm et al., 2013; Beumer et al., 2012). Volwassen patiënten met schizofrenie als groep hebben bijvoorbeeld verhoogde serumniveaus van pro-inflammatoire cytokines in vergelijking met controles (Francesconi et al., 2011; Kunz, et al., 2011; Pedrini, et al., 2012; Song et al., 2013). Beide stoornissen zijn geassocieerd met een verhoogde pro-inflammatoire genexpressie in circulerende monocytten (Drexhage et al., 2010). Symptoomzwaarte blijkt te correleren met niveaus van inflammatoire markers (Fan et al., 2007; Fan et al., 2010; Hope et al., 2013). Het is daarom verondersteld dat schizofrenie en bipolaire stoornis kunnen voortkomen uit vroege blootstelling aan microbiële infecties, die bijdragen tot de etiologie, door chronische neuro-inflammatoire en auto-immuunprocessen (Yolken & Torrey, 2008).

Auto-immuniteit, atopische stoornissen, vroege infectie en, meer recent, "leaky gut" als gevolg van microbiom-onbalans, zijn allemaal in verband gebracht met schizofrenie en bipolaire stoornis (Severance et al., 2014). Het is interessant om te zien dat intestinale microbiota-onbalans ook geassocieerd is met schizofrenie en bipolaire stoornis (Fond et al., 2014; Nemani et al., 2015; Dickerson et al., 2017), omdat dit een niet-invasieve en relatief eenvoudige strategie om de symptomen en de conditie van de hersenen te verbeteren. Een verhoogde incidentie van gastro-intestinale barrière disfunctie, gevoeligheid voor voedselantigenen, ontsteking en het metabool syndroom worden waargenomen bij patiënten met schizofrenie en bipolaire stoornis, wat duidt op een mogelijk tekort in de darmmicrobiota.

Een andere reden om probiotische suppletie te overwegen bij patiënten met schizofrenie en bipolaire stoornis, is de hoge prevalentie van gastro-intestinale symptomen. Bij schizofrenie is constipatie een veel voorkomend symptoom (De Hert, Dockx et al., 2011; De Hert, Hudyana et al., 2011; Koizumi et al., 2013). Probiotische suppletie bleek de constipatie in verschillende populaties te verbeteren, maar is nog niet bestudeerd bij schizofrenie (Chmielewska & Szajewska, 2010; Miller & Ouwehand, 2013; Dimidi et al., 2014). Bipolaire stoornis daarentegen is geassocieerd met diarree en verzadiging, een gastro-intestinaal symptoom waarvan wordt erkend dat probiotica werkzaam zijn (Sherwin et al., 2016). Verschillende studies zijn gepubliceerd die gastro-intestinale ontsteking beschrijven bij schizofrenie en bipolaire stoornis. Reeds in 1953 was gastro-intestinale ontsteking geassocieerd met schizofrenie in een postmortemonderzoek van 82 personen met schizofrenie, waarbij onderzoekers ontdekten dat 50% gastritis, 88% enteritis en 92% colitis had (Buscaino, 1953). Omgekeerd geldt dat prevalentieschattingen

voor psychiatrische comorbiditeit bij patiënten met het prikkelbare darm syndroom (IBS) variëren van 54 tot 94% (Whitehead et al., 2002) en schattingen voor een schizofrenie-spectrum of bipolaire comorbiditeit van bijna 20% (Gupta et al., 1997).

Er zijn verschillende onderzoeken uitgevoerd naar het fecale microbiom bij gezonde kinderen en volwassenen (Collado et al., 2015; Lozupone et al., 2012; Zhernakova et al., 2016). Het verzamelen en verwerken van fecale monsters van mensen met ernstige psychiatrische stoornissen is echter moeilijk. Tot nu toe ontbreken studies die het fecale microbiom van personen met schizofrenie analyseren. In de bipolaire stoornis is onlangs een studie gepubliceerd die het fecale microbiom analyseert, waarmee de eerste gedetailleerde analyse van de darmmicrobiomrelaties met meerdere psychiatrische domeinen in deze stoornis wordt gegeven (Evans et al. 2017). In deze studie werd het ontlasting-microbiom van 115 individuen met een bipolaire stoornis en 64 controlepersonen vergeleken met behulp van 16S ribosomaal RNA (rRNA) -gensequentie-analyse, waarbij globale verschillen in gemeenschapsgeval werden aangetoond. Operationele Taxonomische Eenheid (OTU) niveau-analyse liet een aanzienlijk verminderde fractionele weergave van *Faecalibacterium* zien. Bij personen met een bipolaire stoornis werd de fractionele weergave van deze bacterie geassocieerd met betere zelfgerapporteerde gezondheidsresultaten op basis van de verkort gezondheidsonderzoek (SF12); de Patiëntengezondheidsvragenlijst (PHQ9); de Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI); de gegeneraliseerde angststoornisschaal (GAD7); en de Altman Mania Rating Scale (ASRM). Deze gegevens ondersteunen daarmee de hypothese dat het richten op het microbiom een **effectief behandelingsparadigma voor een bipolaire stoornis kan zijn.

Probiotica zijn levende organismen, die een gezondheidsvoordeel voor de gastheer kunnen opleveren wanneer ze in voldoende hoeveelheden worden toegediend (Hill et al., 2014). Probiotica blijken immuunmodulerende effecten te hebben evenals effecten op de epitheliale barrière bij gezonde volwassenen (Ohland & Macnaughton, 2010; Klaenhammer et al., 2012). Probiotische bacteriën kunnen het functioneren van de hersenen vanuit de darm manipuleren door meerdere mechanismen (Forsythe et al., 2012; Dinan et al., 2013; Galland, 2014), bijvoorbeeld door signalen van het immuunsysteem naar de hersenen te veranderen. Recent onderzoek in een muismodel laat zien dat probiotica abnormaal gedrag kunnen verbeteren dat gepaard gaat met ontstekingen (D'Mello et al., 2015). Ze hebben ook het vermogen om de plasmaspiegels van neurotransmitters te verhogen, zoals de GABA en serotonine-precursor tryptofaan (Lesniewska et al., 2006; Desbonnet et al., 2008; Barrett et al., 2012). Probiotische bacteriën kunnen ook bacteriële metaboliëten produceren, zoals vetzuren met een korte keten (SCFA), die kunnen worden gedragen door monocarboxylaattransporters, tot expressie gebracht op de bloed-hersenbarrière (Maurer et al., 2004). De nervus vagus is een andere belangrijk mechanisme voor signalering tussen hersenen en darm en is aangetoond betrokken te zijn bij de antidepressieve effecten van probiotica bij muizen (Bravo et al., 2011). Hoewel de exacte mechanismen nog niet bekend zijn bij de mens, is het waarschijnlijk

dat een combinatie van verschillende wegen de effecten van probiotica op de hersenen overbrengen.

Gezien het accumulerende bewijs voor abnormale immuunresponsen die worden waargenomen bij patiënten met schizofrenie en bipolaire stoornissen, en de observatie dat intestinale microbiota en de darmepitheelbarrière een rol kunnen spelen in beide ziekten, kan probiotische therapie worden beschouwd als een potentiële kandidaat voor behandeling in deze aandoeningen. patiënten, vooral bij patiënten waarvan bekend is dat ze tekenen van een verminderde epitheliale barrierefunctie hebben.

Immunomodulerende effecten van probiotica (combinatie van *Lactobacillus rhamnosus* GG en *bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB12) zijn al aangetoond bij patiënten met schizofrenie en de auteurs speculeerden dat suppletie van probiotica voor schizofreniepatiënten de controle van gastro-intestinale lekkage zou kunnen verbeteren (Tomasik et al., 2015). Patiënten in de probiotische arm van de interventiestudie hadden minder kans op ernstige darmproblemen, maar deze studie liet geen significante verschillen zien in de ernst van de symptomen tussen probiotica en placebo-suppletie (Dickerson et al., 2014). Mogelijke redenen om geen effect op de ernst van de symptomen te vinden, kunnen de relatief korte duur van de interventie, de dagelijkse dosis van het probiotische product of de selectie van patiënten met langdurige schizofrenie zijn. Bovendien kunnen probiotica alleen effectief zijn voor een subpopulatie. Wanneer het wordt gegeven aan een niet-geselecteerde steekproef, kan de werkzaamheid in deze subgroep worden verdoezeld door inefficiëntie in de meerderheid. In een recente studie van Dickerson et al. (2018) bij patiënten met een bipolaire stoornis vonden ze dat toediening van probiotische suppletie geassocieerd is met een lagere hospitalisatiegraad bij patiënten die recentelijk zijn ontslagen na ziekenhuisopname voor manie.

In deze studie zullen we het effect van het probiotische product Ecologic Barrier op symptoomverbetering, cognitie en perifere immuunparameters onderzoeken bij patiënten met schizofrenie en bipolaire stoornis. Beperkte effecten op de ernst en cognitie van de symptomen worden verwacht bij toediening aan een niet-geselecteerde steekproef. Daarom zullen patiënten worden gescreend met behulp van serum-LPS-bindend eiwit (LBP) -spiegels in bloed als een indicatie van intestinale permeabiliteit (alleen patiënten met $\text{LBP} \geq 9 \text{ ng / ml}$ zullen worden opgenomen in de interventie) en C-reactief eiwit (CRP) als meting voor darmontsteking. In dit geselecteerde voorbeeld worden grotere effectgroottes verwacht.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is om de effecten van probiotica te onderzoeken, in vergelijking met placebo, wanneer het naast een antipsychoticum / stemmingsstabiliserend medicijn wordt toegediend aan een geselecteerd patiëntenmonster. Ons doel zal zijn om de ernst van de symptomen te verlagen, zoals gemeten met de BPRS, om te beoordelen of probiotica een effectief behandelingsparadigma kunnen vormen voor zowel schizofrenie als bipolaire

stoornis.

We zullen ook verbeteringen in cognitie en invaliditeit beoordelen in de groep met probiotica en de met placebo behandelde groep. Bovendien verwachten we dat probiotica immuunparameters zullen verbeteren die abnormaal zijn bij schizofrenie en bipolaire patiënten.

Onderzoeksopzet

De huidige monocenter studie heeft een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde dubbelblinde studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandelingsperiode van 12 weken waarin ze 1: 1 willekeurig worden ingedeeld in ofwel tweemaal daags 2 gram probiotische formulering (1×10^{10} kolonievormende eenheden / dag) of placebo tweemaal daags.

Inschatting van belasting en risico

Er is geen potentiële schadelijke dosis probiotica bekend. Probiotica zijn reeds al als voedingssupplement op de markt en door het FDA goedgekeurd. Er zijn weinig bekende risico's voor het gebruik van probiotica. Eerdere studies met probiotica bij patiënten zonder levensbedreigende somatische ziekten hebben niet geleid tot bijwerkingen, enkel incidentele sensaties van een opgeblazen gevoel en verandering in de consistentie van de ontlasting.

Er worden ook bloedmonsters afgenomen doormiddel van venapunctie. Het risico en de belasting van dergelijke bloedafnames zijn laag en risico's zijn algemeen bekend (bijvoorbeeld irritatie). Ontlastingsmonsters worden verzameld aan het begin en aan het einde van de behandeling. De last en risico's lijken dus acceptabel, terwijl de voordelen naar verwachting aanzienlijk zullen zijn.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Deusinglaan 2
Groningen 9700RB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Deusinglaan 2
Groningen 9700RB
NL

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Leeftijd 18-65 jaar; 2. De deelnemer begrijpt de studie en is in staat schriftelijke geïnformeerde toestemming te verstrekken; 3. De deelnemer heeft een DSM-IV-R of DSM-5 diagnose van: 295.x (schizofrenie, schizofreniforme aandoening of schizo-affectieve stoornis) of bipolaire stoornis 296.x; 4. Serum LPS-bindingseiwit (LBP) -waarden van 9 ng / ml of hoger

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Zwangerschapsgedrag of borstvoeding; 2. Mentale retardatie (IQ-score <60); 3. Actieve lever-, nier- of pancreasziekte zoals gedefinieerd door ALAT > twee keer de bovengrens van normale niveaus; 4. Elke klinisch significante of onstabiele medische aandoening zoals bepaald door de onderzoekers, waaronder IBD, kortedarmsyndroom of acute / chronische pancreatitis

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	31-05-2019
Aantal proefpersonen:	145
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 24444

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL67848.042.18
OMON	NL-OMON24444