

Een prospectieve, observationele, multicenter studie naar veranderingen in de darmflora met de daaropvolgende wisselwerking tussen de hersenen, de darmen en het immuunsysteem bij patiënten met actieve relapsing-remitting Multiple Sclerose die beginnen met de behandeling met orale Cladribine.

Gepubliceerd: 26-10-2018 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Hoofddoel: vaststellen of (de verandering in) het darm en oraal microbioom bij baseline of in de eerste 3 maanden na het begin van de orale toediening van Cladribine een voorspeller is voor de behandelingsrespons bij proefpersonen met actieve...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Neurologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON54765

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BIA studie

Aandoening

- Neurologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

multiple sclerose

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sint Elisabeth Ziekenhuis

Overige ondersteuning: bedrijf: Merck, Merck

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cladribine, darmflora, hersen-immuun-darm as, Multiple sclerose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het belangrijkste eindpunt is het verschil in (veranderingen in) het darmmicrobioom bij baseline en na 3 maanden behandeling met Cladribine, tussen responders en niet-responders.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen:

- Wat is het verschil tussen het darm en orale microbioom bij patiënten die ziekteactiviteit ervaren in vergelijking met patiënten zonder ziekteactiviteit bij baseline, na 3, 12 en 24 maanden?
- Wat is het verschil tussen het immuunprofiel van patiënten met ziekteactiviteit in vergelijking met patiënten zonder ziekteactiviteit bij baseline, na 3, 12 en 24 maanden?
- Resulteert Cladribine behandeling in een beter gebalanceerd microbiologisch profiel en een minder inflammatoir immuunprofiel na 3, 12 en 24 maanden?
- Wat is het verschil tussen het darm en orale microbioom en het immuunprofiel bij baseline, na 3, 12 en 24 maanden tussen patiënten die ziekteactiviteit

ervaren in vergelijking met patiënten zonder ziekteactiviteit?

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het is bekend dat omgevingsfactoren belangrijk zijn in de pathogenese van Multiple Sclerose. Recente bevindingen tonen aan dat de intestinale microbiota en het darmmicrobioom bij MS-patiënten verschillend is t.o.v. controle groepen en verschillend is tussen patiënten met en zonder recidieven. Verband tussen microbiota, behandeling en veranderingen in immuniteit is nog niet goed onderzocht.

De vraag is of het effect van orale behandeling te wijten is aan de modulatie van de darmmicrobiota met de daaropvolgende verandering in het immunologische systeem als gevolg van de downregulatie van de pro-inflammatoire verandering.

Voor dit onderzoek was de populatie van onderzoeksobjecten beperkt tot MS-patiënten die orale Cladribine (Mavenclad®) ontvingen volgens de standaardzorg. Met Cladribine is bekend dat na ongeveer 2 jaar ongeveer 50% van de patiënten geen terugval vertoont, geen ziekteprogressie vertoont en geen actieve ziekte op MRI heeft. Dit responspercentage is relatief hoog in vergelijking met andere orale MS-behandelingen die momenteel beschikbaar zijn en zal resulteren in een ongeveer gelijk aantal responders en niet-responders. De keuze voor orale behandeling is gebaseerd op de aanname dat dit type behandeling waarschijnlijker direct effect heeft op het darmmicrobioom. Cladribine wordt ook gebruikt voor de behandeling van coeliakie, een aandoening waarbij sprake is van ontsteking van de dunne darm als gevolg van blootstelling aan gluten. Het is bewezen dat Cladribine een positief effect heeft op het darm immunologisch systeem.

Doel van het onderzoek

Hoofddoel: vaststellen of (de verandering in) het darm en oraal microbioom bij baseline of in de eerste 3 maanden na het begin van de orale toediening van Cladribine een voorspeller is voor de behandelingsrespons bij proefpersonen met actieve relapsing-remitterende MS.

Secundaire doelstellingen:

- Wat is het verschil tussen het darm en orale microbioom bij patiënten die ziekteactiviteit ervaren in vergelijking met patiënten zonder ziekteactiviteit bij baseline, na 3, 12 en 24 maanden?
- Wat is het verschil tussen het immuunprofiel van patiënten met ziekteactiviteit in vergelijking met patiënten zonder ziekteactiviteit bij baseline, na 3, 12 en 24 maanden?

- Resulteert Cladribine behandeling in een beter gebalanceerd microbiologisch profiel en een minder inflammatoir immuunprofiel na 3, 12 en 24 maanden?
- Wat is het verschil tussen het darm en orale microbioom en het immuunprofiel bij baseline, na 3, 12 en 24 maanden tussen patiënten die ziekteactiviteit ervaren in vergelijking met patiënten zonder ziekteactiviteit?

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve, observationele, multicenter studie. Patiënten met actieve relapsing-remitting multiple sclerose die starten met orale Cladribine, volgens de standaard van zorg, zullen worden gevraagd deel te nemen aan deze studie.

Proefpersonen zullen klinisch worden onderzocht bij aanvang (baseline) en na 3, 12 en 24 maanden. Deze observationele studie omvat verder de volgende invasieve metingen: bloed zal worden afgenomen en een wangslijm monster zal worden afgenomen bij aanvang (baseline), na 3, 12 en 24 maanden en een MRI (T1-gewogen en T2-gewogen en T1-gewogen beeldvorming met gadolinium) wordt uitgevoerd na 2 jaar. Deze MRI's worden centraal beoordeeld.

Er worden ook verschillende niet-invasieve metingen uitgevoerd: bij aanvang (baseline), maanden 3, 12 en 24 wordt een ontlastingsmonster verzameld. Aan de proefpersonen wordt ook gevraagd om hun inname van eten en drinken voor enkele korte periodes bij te houden.

Bij 36 en 48 maanden worden bevindingen die gedaan zijn in het kader van reguliere zorg vast gelegd. Dit betreft neurologisch onderzoek, uitslagen van reguliere MRI's en relapsen.

Inschatting van belasting en risico

Voor iedere proefpersoon bestrijkt deze studie een periode van ongeveer 24 maanden. Tijdens deze periode zullen proefpersonen ongeveer om de 3 maanden routinematig het ziekenhuis bezoeken, zoals bepaald door hun behandelende arts. Tijdens 4 van deze routinebezoeken plus 1 extra bezoek worden verschillende studiespecifieke handelingen uitgevoerd. Deze bestaan uit, het afnemen van bloed, het verzamelen van ontlastingsmonsters, het afnemen van mondslijm d.m.v. wattenstaafjes, kwantitatieve beoordeling van ziekteactiviteit (EDSS), één extra MRI en proefpersonen worden verzocht om hun voedselinname 4 keer gedurende 7 achtereenvolgende dagen te noteren.

Deze extra handelingen duren ongeveer 15-20 minuten per bezoek. De MRI duurt ongeveer 20-30 minuten. Het noteren van eten en drinken kost ongeveer 5 minuten per dag.

Risico's in verband met de invasieve metingen en handelingen worden als minimaal beschouwd, omdat dit routine handelingen zijn.

Indien patiënten toestemming geven voor de aanvullende follow-up, zullen enkel bevindingen van reguliere zorg worden vast gelegd in het studie formulier.

Contactpersonen

Publiek

Sint Elisabeth Ziekenhuis

Hilvarenbeekseweg 60
Tilburg 5022GC
NL

Wetenschappelijk

Sint Elisabeth Ziekenhuis

Hilvarenbeekseweg 60
Tilburg 5022GC
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. schriftelijk informed consent
2. mannen en vrouwen in de leeftijd van ≥ 18 en ≤ 60 jaar
3. geplande start met Cladribine behandeling binnen 4 weken na screening
4. proefpersoon moet bereid zijn en in staat zijn om het protocol gedurende de

gehele periode te volgen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. gebruik van probiotica binnen 1 maand voor start Cladribine

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	04-01-2019
Aantal proefpersonen:	72
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	NL66614.028.18