

Het voorspellen van uitkomsten en ziektebeloop in verworven demyeliniserende syndromen bij kinderen

Gepubliceerd: 20-10-2017 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

De PROUD-kids 2.0 studie heeft als doel om factoren te ontdekken die bijdragen aan het identificeren en te onderscheiden van verschillende typen ADS. Daarnaast is het doel belangrijke voorspellende factoren te identificeren voor ziektebeloop en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Demyelinisatieaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON55633

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PROUD-kids 2.0

Aandoening

- Demyelinisatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

Multipele Sclerose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Stichting MS Research

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Multipele sclerose, Uitkomsten, Verworven demyeliniserende syndroom, Ziektebeloop

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire onderzoeksvariabelen zijn als volgt:

- het identificeren en te onderscheiden van verschillende typen ADS.
- voorspellende factoren identificeren voor ziektebeloop en ziekte-ernst.
- onderzoeken van genetische factoren en omgevingsfactoren in MS en ADS
- schatting van de incidentie en prevalentie van de ADS subtypen in Nederland.
- accurate en geschikte parameters om de ziekte-ernst van kinderen met ADS weer te geven.

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Multipele sclerose (MS) is een ernstige auto-immuunziekte van het centraal zenuwstelsel (CZS). Het komt voornamelijk voor bij jong volwassenen met een piek in hun 30e en 40e levensjaar. De ziekte is veel zeldzamer bij kinderen. De ziekte veroorzaakt niet alleen inflammatie en demyelinisatie in het CZS, maar ook neurodegeneratie. Aanvallen kunnen optreden in willekeurige gedeelten van het CZS, en leidt daardoor tot het variërende klinische beeld van relapsing remitting MS (RRMS). Op lange termijn zal ongeveer 70% van de patiënten in een progressieve fase terecht komen met blijvende neurologische beperkingen. MS bij kinderen is deel van een groter spectrum van verworven demyeliniserende syndromen (ADS) van het CZS. In kinderen zijn een aantal subtypen beschreven en gedefinieerd door internationale consensus criteria. Voorbeelden hiervan zijn clinically isolated syndromes (CIS) en acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). Het ziektebeloop van ADEM varieert van milde symptomen tot snel

progressieve en mogelijk levensbedreigende situaties waar opname op de intensive care nodig is. Merendeel van deze patienten herstellen goed, maar in sommige patienten zullen cognitieve en motorische klachten persisteren. CIS en ADEM kunnen monofasisch blijven, maar kunnen ook de eerste presentatie zijn van een chronische variant van ADS, zoals MS of neuromyelitis optica (NMO).

Vanwege de klinische en radiologische gelijkenissen bij presentatie is het soms moeilijk om een uitspraak te doen of de patient monofasisch blijft, of dat de eerste aanval deel uitmaakt van een chronische aandoening. Goede biomarkers om ADS subtypen te onderscheiden, het klinisch beloop te voorspellen en maten om ziekte-ernst accuraat uit te drukken, zijn op dit moment niet voor handen bij kinderen. Deze vraagstellingen beslaan het eerste deel van het onderzoek, en zouden we de volgende gebieden verder willen onderzoeken: MRI parameters, optic coherence tomography (OCT), biomarkers in liquor en bloed, witte bloedcellen (peripheral blood mononuclear cells, PBMC's) en proteomics voor het bestuderen van eiwitproducten.

Het uitdrukken van de ziekte-ernst bij patienten met MS en ADS gaat vaak met behulp van de Expanded Disability Status Scale (EDSS) score. Om een juiste EDSS score te bepalen voor individuele patient is het belangrijk dat de patient voldoende taalbegrip heeft en instructies kan opvolgen. Dit is niet mogelijk bij vooral jonge kinderen. Alternatieven voor het uitdrukken van ziekte-ernst is vooral bij deze patientengroep geïndiceerd.

Het tweede deel van het onderzoek betreft de etiologie en pathogenese van MS. MS is een ziekte waarbij omgevingsfactoren en genetische factoren een rol spelen. MS is zeldzaam rondom de evenaar en komt vaker voor naarmate men verder verwijderd is van de evenaar. Wanneer individuen emigreren voor hun 15e levensjaar, zullen zij het MS risico overnemen van de plek waar ze naartoe zijn verhuisd. Vice versa, wanneer migratie na het 15e levensjaar plaatsvindt, dan houdt het individu het MS risico van het land waar degene vandaan komt. Dit weergeeft de essentiële rol en het belang van de omgevingsfactoren op kinderleeftijd op het risico om diagnose MS te krijgen. Aangezien bepaalde omgevingsfactoren te beïnvloeden zijn, zou het identificeren van deze factoren in de toekomst kunnen bijdragen aan het voorkomen van MS.

In tegenstelling tot volwassen MS patienten, is er een korter interval tussen het ontstaan van de ziekte en de blootstelling aan potentiële risicofactoren op kinderleeftijd. In het tweede gedeelte van het onderzoek zal de focus liggen op het vinden van potentiële kandidaten van omgevingsfactoren op kinderleeftijd. Voorbeelden zijn vitamine D, zonlicht exposure en melatonine. Daarnaast zijn virusinfecties van belang. Het doormaken van een Epstein Barr virusinfectie is bijvoorbeeld geassocieerd met een verhoogd risico op het krijgen van MS. Darmbacteriën dragen bij aan de ontwikkeling van het immuunsysteem. Veranderingen aan soorten bacteriën in het darmstelsel kan bijdragen aan een pro-inflammatoire conditie, wat zou kunnen leiden tot het ontwikkelen van auto-immuunziekten, zoals MS. Leefstijlaspecten, zoals dieet, obesitas, hoofdtrauma en blootstelling aan rookgedrag kan bijdragen aan het ontwikkelen

van MS.

Doel van het onderzoek

De PROUD-kids 2.0 studie heeft als doel om factoren te ontdekken die bijdragen aan het identificeren en te onderscheiden van verschillende typen ADS.

Daarnaast is het doel belangrijke voorspellende factoren te identificeren voor ziektebeloop en ziekte-ernst.

Genetische factoren en omgevingsfactoren worden onderzocht in MS en ADS patiënten om meer inzicht te krijgen in de etiologie en pathogenese. In samenwerking met externe onderzoekers heeft de PROUD-kids 2.0 studie een Nederlandse dekking door zijn multi-center karakter. Hiermee kunnen de incidentie en prevalentie worden geschat voor de ADS subtypen in Nederland, die allemaal zeldzaam zijn. Er zal gezocht worden naar accurate en geschikte parameters om de ziekte-ernst van kinderen met ADS weer te geven.

Onderzoeksoopzet

Het PROUD-kids 2.0 onderzoek is een prospectief en multi-center onderzoek in Nederland waarin we patiënten met elk type ADS willen includeren. Er wordt gestreefd naar een follow-up duur van minimaal 5 jaar, met voorkeur voor langere tijd. Dit in verband met de ontwikkeling van het kind, en de lange termijn uitkomsten van kinderen die op jonge leeftijd een demyeliniserend event hebben doorgemaakt.

PROUD-kids 2.0 zal leiden tot een gecodeerde, gedetailleerde en gestandaardiseerde databank met gegevens over het klinisch beloop, behandeling, en bevindingen bij lichamelijk en aanvullend onderzoek (bijvoorbeeld MRI, OCT en neuropsychologisch onderzoek). Daarnaast zal de PROUD-kids 2.0 resulteren in een aan de databank gekoppelde biobank waarin DNA, seriele serum en PBMC monsters en feces worden verzameld.

Merendeel van deze parameters worden tijdens de reguliere zorg verzameld.

Indien voor bloedafname geen medische indicatie bestaat, dan zal dat alleen in overleg met ouders en patient worden verricht. Patiënten zullen geen liquorpunctie krijgen wanneer er geen medische indicatie bestaat.

We streven ernaar patiënten op evaluatiedagen in het Erasmus MC te beoordelen, waarbij de verwijzend arts hoofdbehandelaar blijft, en wij als medebehandelaar de reguliere zorg- en onderzoeksparameters afnemen. Follow-up in eigen centrum is mogelijk met een daarvoor uitgeschreven protocol (zie het volledige protocol).

De bevindingen die bij ADS patiënten worden gevonden, zullen worden vergeleken met gezonde controles en patiënten met een 'other neurological disease' (OND).

Dit om te kunnen bevestigen of deze bevindingen uniek zijn voor deze patiëntenpopulatie, of dat deze ook bij gezonde personen of bij OND kunnen worden gevonden.

Bij deze twee groepen worden voor zover mogelijk klinische gegevens (vragenlijsten en indien van toepassing het medisch dossier) verzameld en zal er bloed/liquor worden afgenomen indien deze geïndiceerd zijn voor reguliere zorg. Indien voor bloedafname geen medische indicatie bestaat, dan zal dat alleen in overleg met ouders en patient worden verricht. Patientten zullen geen liquorpunctie krijgen wanneer er geen medische indicatie bestaat.

Inschatting van belasting en risico

Het is van groot belang voor huidige, maar ook toekomstige patientten dat we zoveel mogelijk klinische en biologische voorspellers voor diagnose, ziektebeloop en uitkomsten identificeren. Hierdoor kan er beter onderscheid gemaakt worden tussen patientten die een chronische ziekte ontwikkeling, en patientten die eenmalig een aanval ervaren. Op zijn beurt kunnen we gerichter en sneller de juiste behandeling inzetten bij de juiste patient. Dit kan de uitkomsten van deze groep patientten verbeteren.

In het kader van reguliere zorg zullen patientten venapuncties en liquorpunctie(s) ondergaan. Op deze momenten zullen we afname van biomateriaal combineren. Indien er bij uitzondering geen liquorpunctie is verricht, dan zal dit niet extra voor deze studie verricht worden. Als er in kader van reguliere zorg geen indicatie is tot bloedafname, dan zal dit alleen na overleg met ouders gebeuren.

Behoudens de risico's op hematoomvorming op de plaats van venapunctie zijn er geen risico's verbonden aan deelname aan het onderzoek.

De vragenlijsten en neuropsychologische onderzoeken (NPO) kosten tijd, maar het eerste zorgt ervoor dat de zorgverlener (arts en neuropsycholoog) een beter beeld krijgt van de knelpunten en beter op de hulpvraag kan richten. De vragenlijsten worden bijvoorbeeld ingevuld door de ouders en/of patient, afhankelijk van de leeftijd, en 1 gedragsvragenlijst zal door een leraar van de proefpersoon worden ingevuld. Het NPO zou daarnaast voor patient bruikbare adviezen met zich mee kunnen brengen voor bijvoorbeeld school. Deze maken dus deel uit van de reguliere zorg.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patienten

1. Leeftijd onder de 18 jaar
 2. Auto-immuun gemedieerde, demyeliniserende aandoening van het centraal zenuwstelsel (CZS)
 3. Geen andere oorzaak wat demyelinisatie veroorzaakt in het CZS
 4. Schriftelijke toestemming van ouders of verzorgers moet verkregen worden.
- Indien de patient 12 jaar of ouders is, dient hij/zij daarnaast ook schriftelijke toestemming te geven. , Gezonde controles

1. Leeftijd onder 18 jaar
 2. Broers en zussen (met dezelfde ouders als patient) én niet bloedverwante kinderen die dezelfde omgeving delen met patient (bijv. klasgenoten, vriendjes/vriendinnetjes)
 3. Geen bekende systemische autoimmuunziekte
 4. Schriftelijke toestemming van ouders of verzorgers moet verkregen worden.
- Indien het kind 12 jaar of ouders is, dient hij/zij daarnaast ook schriftelijke toestemming te geven. , Other neurological diseases (OND)

1. Leeftijd onder 18 jaar

2. Geen systemische auto-immuunziekte die inflammatie kan veroorzaken in het CZS.
3. Schriftelijke toestemming van ouders of verzorgers moet verkregen worden. Indien het kind 12 jaar of ouder is, dient hij/zij daarnaast ook schriftelijke toestemming te geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Leeftijd bij debuut >18 jaar
- 2) Inflammatie in het CZS door andere oorzaken dan ADS (bijvoorbeeld systemische lupus erythematosus, syndroom van Sjogren, sarcoidose).
- 3) Als er geen schriftelijke toestemming is gegeven.
- 4) Het terugtrekken van toestemming door ouders, en indien van toepassing door de patient.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-10-2017
Aantal proefpersonen:	1200
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	20-10-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2021
Soort:	Amendement
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	NL59199.078.16