

Suppletie van Vigantol olie versus placebo als additionele behandeling in patiënten met relapsing remitting multiple sclerose die behandeld worden met Rebif (immuunmodulerende effecten van vitamine D3)

Gepubliceerd: 08-02-2011 Laatste bijgewerkt: 03-05-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is te onderzoeken of het CD4+ T cel compartiment een minder pro-inflammatoir profiel heeft in de groep MS patiënten die voor de SOLAR studie gesupplementeerd wordt met hoge doses vitamine D3 vergeleken met de groep...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON34565

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SOLAR(IUM) - een immunologische sub-studie van de SOLAR studie

Aandoening

- Demyelinisatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

multiple sclerose; MS

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Ondersteuning aangevraagd bij MS Research Stichting/ Nationaal MS Fonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: immuun systeem, multipele sclerose, T cellen, vitamine D

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Verschil in distributie van perifere CD4+ T cel cytokineprofielen zoals gemeten met flowcytometrie tussen de behandel armen op week 48.

Secundaire uitkomstmaten

- Verschil in distributie van de resultaten van de fenotypische analyse van T en B cel subsets met flowcytometrie op week 48 en week 96 tussen de behandel armen;
- Verschil in distributie van de resultaten van de functionele analyse van cytokine productie (flowcytometrie en ELISA assays) door T en B lymfocyten op week 48 en week 96 tussen de behandel armen;
- Verschil in distributie van circulerende levels immuun-gerelateerde regulatoire moleculen op week 48 en 96 tussen de behandel armen;
- Verschil in evolutie over tijd of de hierboven beschreven immuun-parameters tussen de behandel armen;
- Correlatie tussen de resultaten van de hierboven beschreven assays en serum 25-hydroxyvitamine D waarden in alle deelnemers aan de SOLAR(IUM);
- Verschil in distributie van de resultaten van de hierboven beschreven analyses tussen patiënten uit de vitamine D3 suppletie arm die wel of niet

klinische respons op vitamine D3 suppletie gaven (relapse-vrij blijven op week

96/ geen tekenen van ziekteactiviteit op MRI);

- Verschil in distributie van resultaten van de bovenstaande analyses tussen dragers van relevante polymorfismen zoals deze bestudeerd worden in de SOLAR studie, inclusief MHC class II region (HLA-DRB15*01) en vitamine D metabolisme genen (VDR en CYP27B1).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Multipale Sclerose (MS) is een inflammatoire ziekte van het centrale zenuwstelsel. Naïve T cellen worden in de periferie geprimeerd en migreren als autoreactieve T cellen naar het centrale zenuwstelsel, waar ze bijdragen aan een ontstekingsreactie. Een beperkte vitamine D status is geassocieerd met een verhoogd risico op het ontwikkelen van MS (Ascherio et al. Lancet Neurol 2010), en met een verhoogde ziekteactiviteit van MS (Simpson et al. Ann Neurol 2010; Mowry et al. Ann Neurol 2010; Smolders et al. Mult Scler 2008). Om de effectiviteit van het supplementeren van hoge doses vitamine D als toegevoegde behandeling in MS patiënten te onderzoeken, hebben we de SOLAR studie ontwikkeld.

Het mechanisme waardoor vitamine D het beloop van MS zou kunnen beïnvloeden is niet bekend, maar de meeste onderzoekers denken dat dit zou kunnen komen door de rol die vitamine D in de verworven afweerrespons heeft. In experimenteel onderzoek, in vitro en in proefdier modellen van MS, is vitamine D een belangrijke promotor van T cel homeostase (Smolders et al. J Neuroimmunol 2008). In een cross-sectionele studie onder MS patiënten vonden we eerder dat een beperkte vitamine D status samen hing met minder goed werkende regulatoire T cellen, en een Th1/Th2 cytokine balans die meer naar Th1 over helde (Smolders et al. PLoS One 2009). Een fase 1/2 studie (Burton et al. Neurology 2010) en een pilot-studie (Smolders et al. PLoS One 2010) suggereerden dat het geven van hoge doses vitamine D wellicht ook het T cel compartiment in een minder pro-inflammatoire richting zou kunnen sturen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is te onderzoeken of het CD4+ T cel compartiment een minder pro-inflammatoir profiel heeft in de groep MS patiënten

die voor de SOLAR studie gesupplementeerd wordt met hoge doses vitamine D3 vergeleken met de groep MS patiënten die voor SOLAR gesuppleerd wordt met placebo.

Onderzoeksopzet

Dit is een geblindeerde observationele studie onder deelnemers aan de SOLAR studie. Deelnemers aan de SOLAR studie worden gerandomiseerd over twee armen: of 96 weken suppletie van hoge doses vitamine D (4 weken 7.000 IU/d; 92 weken 14.000 IU/d), of 96 weken suppletie van placebo. Het perifere immuun compartiment zal op week 0, week 48 en week 96 in kaart gebracht worden. Na de laatste analyse van de laatste patient zal de database gesloten worden en zal er deblinding plaatsvinden. Het verschil in distributie van de immuun parameters tussen de groepen op week 48 en week 96 zal onderzocht worden.

Inschatting van belasting en risico

Bij de proefpersonen wordt op de gegeven tijdstippen bloed verzameld voor de SOLAR studie. Aan deze bloedafname zal voor de SOLAR(IUM) sub-studie op de gegeven tijdstippen (week 0, 48, en 96) 1 x 10 mL buisje toegevoegd worden. Er hoeft dus niet extra geprikt te worden. De risico's van deze toevoeging voor het welzijn van de deelnemers is verwaarloosbaar. De risico's van een bloedafname zijn een voorbijgaande vasovagale collaps ('flauwvallen'), en/of het krijgen van een blauwe plek.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Maastricht

Postbus 616
6200 MD Maastricht
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

Postbus 616
6200 MD Maastricht
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)

Kortweg zijn de enige inclusie criteria van de SOLAR(IUM): i) het overeenkomen met alle inclusie criteria van SOLAR, ii) de bereidheid informed consent te tekenen voor de SOLAR(IUM) studie.

- Mannen en vrouwen tussen de 18 en 50 jaar oud.
- Diagnose relapsing-remitting MS, volgens de gereviseerde McDonald criteria 2005
- Hersenen en/of ruggenmerg MRI met bevindingen die typisch zijn voor MS.
- Een eerste klinisch event binnen 5 jaar voor de screeningsvisite.
- Ziekteactiviteit gekarakteriseerd door: minsten één MS laesie binnen 12 maanden voor de screeningsvisite, of één of meer Gd-aankleurende MRI laesies binnen 12 maanden voor de screeningsvisite.
- EDSS score ≤ 4.0 op screeningsvisite.
- Momenteel en voor het eerst behandeld met interferon-beta-1a (tiw) s.c., en onder behandeling met deze medicatie voor minstens 90 dagen en niet langer dan 12 maanden voor de baseline visite (inclusief titratie periode).
- De bereidheid en mogelijkheid om het protocol op te volgen gedurende de gehele studie.
- Geschreven toestemming (informed consent) wordt gegeven voor elke trial-gerelateerde procedure die buiten normaal medisch handelen valt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Het enige exclusie criterium van SOLAR(IUM) is het overeenkomen met enig exclusie criterium van SOLAR. The meest prominente exclusie criteria van SOLAR zijn:

- Zwangerschap of borstvoeding
- Enige andere ziekte anders dan MS die beter aanwezige tekenen en symptomen zou kunnen verklaren.

- Complete myelitis transversus of bilaterale optische neuritis.
- Momenteel ontvangen of ooit hebben gebruikt van monoklonale antilichamen, mitoxantrone, cytotoxische of immunosuppressieve therapie.
- Gebruikt van enige cytokine of anti-cytokine therapy, intraveneuze immunoglobulinen, plasmaferese, of enig experimentaal geneesmiddel of experimentele procedure binnen 12 maanden voorafgaande aan de screeningsvisite.
- Gebruikt van orale of systemische corticosteroïden of ACTH binnen 30 dagen voorafgaande aan de screeningsvisite.
- Het ervaren van een exacerbatie binnen 30 dagen voorafgaand aan de screeningsvisite
- Het hebben van abnormaliteiten van het vitamine D gerelateerde hormonale systeem anders dan beperkte inname via de voeding of beperkte zonblootstelling, i.e. primaire hyperparathyreoïdie of granulomateuze ziekten.
- Hebben van een calcium/creatinine (mmol/mmol) ratio groter dan 1.0 of een hypercalcaemia (11 mg/100cc (5.5 mEq./l.)).
- Het nemen van medicatie die het vitamine D metabolisme beïnvloeden anders dan corticosteroïden, e.g., fenytoïne, barbituraten, thiazide diuretica, en hart glycosiden.
- Het nemen van meer dan 400 IU (10 µg) vitamine D supplementen per dag.
- Het hebben van aandoeningen met een toegenomen kwetsbaarheid voor een hypercalciëmie, e.g., bekende hartritmestoornis of hartziekte, behandeling met digitalis of hydrochloorthiazide, en het leiden aan nierstenen..
- Het hebben van een inadequate leverfunctie, gedefinieerd door en alanine aminotransferase (ALAT) > 3 maal bovenste limiet van normaal (times upper limit of normal (ULN)), aspartaat aminotransferase (ASAT) > 3 maal bovenste limiet van normaal (ULN) of alkalisch fosfatase > 2.5 maal de ULN, of totaal bilirubine > 1.5 maal de ULN, als deze geassocieerd is met enige stijging van ALT of alkalisch fosfatase.
- Matig tot ernstig nierfalen.
- Inadequate beenmerg reserve, gedefinieerd door een WBC count < 0.5 maal de onderste limiet van normaal.
- De voorgeschiedenis of aanwezigheid van een serieuze of acute hartziekte.
- De voorgeschiedenis of aanwezigheid van een ernstige depressie, voorgeschiedenis van suicide pogingen, of huidige suicidale gedachten.
- Epilepsie of aanvallen niet adequaat onder controle door behandeling.
- Momenteel of in het verleden (binnen de laatste 2 jaar) alcohol of drugs misbruik.
- Enige ernstige medische of psychiatrische ziekte (zoals psychose, bipolaire stoornis) die volgens de mening van de onderzoeker een onnodig risico voor de proefpersoon met zich mee zou kunnen brengen of het vasthouden aan het trial protocol zou kunnen aantasten.
- Bekende contra-indicatie voor behandeling met vitamine D (volgens SPC)
- Bekende overgevoeligheid voor IFN or its excipient(s) (volgens SPC).
- Bekende overgevoeligheid voor gadolinium.
- Iedere andere aandoening die de proefpersoon van het ondergaan van een MRI zou weerhouden.

Onderzoeksoptzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	25-05-2011
Aantal proefpersonen:	42
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

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

NL35094.096.10