

Relatie tussen de darm en osteoartritis van de hand en het effect van oraal toegediend vertraagde afgifte van Calcium butyraat

Gepubliceerd: 30-11-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

Deze proof-of-concept studie heeft tot doel de effecten van SRCaBu op het microbioom en klinische uitkomsten te exploreren en een schatting te maken van de grootte van deze effecten voor power berekening van een (toekomstige) voorgenomen RCT....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Gewrichtsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55339

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De darm, de darmflora en osteoartritis

Aandoening

- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

artrose van de hand

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: BirrBeheer B.V.

Overige ondersteuning: Sponsor: BirrBeheer B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: butyraat, darmflora, lage systemische chronische ontsteking, ostroartritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire parameters van de studie zijn de toename in alfa diversiteit en toename in dichtheid/aanwezigheid van Akkermansi muciniphila en Faecalibacterium prausnitzij en afname in dichtheid/aanwezigheid van de soort Enterobacteriales en genus Streptococcus.

Secundaire uitkomstmaten

Aantal pijnlijke en gezwollen handgewrichten
Handfunctie middels Michigan Hand outcome Questionnaire;
Pijn tijdens activiteiten en tijdens rust op NRS
Kwaliteit van leven
Patients* global assessment,
Proportie van responders vastgesteld door middel van OMERACT-OARSI Set of Responder Criteria.
Cytokines in het bloed (TH17/Treg)
Inflammatieparameters in het bloed (hsCRP, il-1 β , il-6, sTNFR1 en sTNFR2, TNF*, leptin, uric acid and NOx)
Stoelgang vragenlijst (Bristol stool questionnaire)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Artrose is een veel voorkomende gewrichtsaandoening. Het kan in elk synoviaal gewricht voorkomen, maar de knie, heup en handen zijn het vaakst aangedaan. Bij artrose gaat de kwaliteit van het kraakbeen achteruit, waardoor het volume afneemt. De aandoening wordt gekarakteriseerd door pijn en stijfheid, met verminderd functioneren en verlaagde kwaliteit van leven tot gevolg.

De behandelopties van handartrose (HOA) zijn beperkt. Op dit moment is er nog geen medicijn dat HOA kan genezen. Daarom is de behandeling op dit moment gericht op de reductie van pijn, om zo het functioneren en de kwaliteit van leven te optimaliseren. De effectiviteit van behandelvormen zoals educatie, oefenen, spalken en pijnmedicatie zijn relatief klein en er is dus een grote vraag voor meer effectieve behandelopties.

Dit voorstel richt zich op de mogelijke effecten van butyraat op systemische inflammatie bij HOA.

Er zijn sterke aanwijzingen dat er een relatie is tussen enerzijds artrose en anderzijds een verstoorde barrièrefunctie van het darmepitheel (Huang et al. Nat Rev Rheumatol. 2016 Feb;12(2):123-9) en een afwijkend microbiom van de darm (Boer, et al. Osteoarthritis and Cartilage , Volume 25, S10). Hierdoor is er een verhoogde ratio van pro-anti-inflammatoire cytokines, verminderde immuun-tolerantie en is de LPS (Lipopolysaccharide) concentratie in het bloed verhoogd. Elk van deze gebeurtenissen kan het ontstekingsproces bij artrose versterken. Evenzo wordt verondersteld dat herstel van de verstoorde darmfuncties dit ontstekingsproces kan remmen.

Uit proefdieronderzoek is gebleken dat butyraat, mits aanwezig in de juiste dosis en op de juiste plaats, een duidelijk anti-inflammatoir effect heeft. Butyraat versterkt de tight junctions van de epitheelcellen van de dunne darm. Hierdoor wordt de barrièrefunctie hersteld en zal er minder LPS in de circulatie komen. Het remt de synthese van pro-inflammatoire cytokines.

Hierdoor zal de ratio pro-/anti-inflammatoire cytokines kleiner worden.

Butyraat verhoogt de synthese van host defense peptides. Hierdoor verdwijnen pathogene bacteriën versneld en verbetert de samenstelling van het intestinale microbiom. Butyraat heeft ook een positief effect op de lokale differentiatie van Treg cellen en van M2 macrofagen. Hierdoor verbetert de immuun-tolerantie (Moquet et al 2016; Robinson et al Front Vet Sci. 2015 Nov 23;2:57)

De primaire effecten van butyraat zijn lokaal in de darm en in de lamina propria. De secundaire, indirecte effecten zijn systemisch en zijn duidelijk anti-inflammatoir. Uit klinisch onderzoek bij inflammatoire darmziektes is gebleken dat sustained release NaButyraat bij een dagelijkse dosis van 300 mg de pijn vermindert en de stoelgang verbetert. Uit eigen in vitro en laboratoriumonderzoek is gebleken dat deze dosis op lokaal niveau in de darm concentraties geeft die de genoemde biologische effecten kunnen verklaren (Korsten et al PharmaNutrition 10, 2019) De voorgestelde dosis geeft geen systemische verhoging van de butyraatconcentratie. Van ongewenste bijeffecten is niets gebleken. Onderzocht zal worden of butyraat in de vorm van sustained release Calcium butyraat (SRCaBu) ook deze anti-inflammatoire effecten heeft. Wij verwachten dat hierdoor de ontsteking bij HOA zal afnemen met een mogelijk

positief effect op pijn en functioneren van gewrichten.

Doel van het onderzoek

Deze proof-of-concept studie heeft tot doel de effecten van SRCaBu op het microbioom en klinische uitkomsten te exploreren en een schatting te maken van de grootte van deze effecten voor power berekening van een (toekomstige) voorgenomen RCT.

Secondary objectives:

- Evalueren van het effect van 4 weken SRCaBU (600 mg / dag) op pijn en functioneren bij HOA vergeleken met placebo.
- Evalueren of SRCaBu parameters van systemische inflammatie bij HOA vermindert.
- Bepalen van immuun competentie en tolerantie na 4 weken inname à 600 mg /dag.
- Onderzoeken van het veiligheidsprofiel van 4 weken 600 mg / dag SRCaBu bij patiënten met HOA
- Het onderzoeken van de associatie tussen darmfunctie en pijn en functioneren in HOA.

Onderzoeksopzet

Proof-of-concept / pilot study

Deze studie heeft een gerandomiseerd, (dubbel)geblindeerd, placebo-gecontroleerd design met een follow-up van 4 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

2x daags 2x 150 mg SRCaButyraat gedurende 4 weken.

Inschatting van belasting en risico

Butyraat is een lichaamseigen stof. De gebruikte dosis (kan) farmacologische actieve concentraties geven in het ileum, maar geen systemische concentratie verhoging van butyraat. De enige invasieve handeling zijn twee momenten van bloedafname.

Contactpersonen

Publiek

BirrBeheer B.V.

Bergseweg 4
Vreeland 3633AK
NL

Wetenschappelijk

BirrBeheer B.V.

Bergseweg 4
Vreeland 3633AK
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)

artrose van de hand

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

andere chronische ontstekingsziektes

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-05-2022
Aantal proefpersonen:	33
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Gecontroleerde afgifte preparaat van Calcium Butyraat
Generieke naam:	ibidem

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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
EudraCT	EUCTR2020-0071-33-NL
CCMO	NL73382.091.21