

Mate van inflammatoire reactie van bronchiale cellen wanneer deze blootgesteld worden aan maagsap van zuigelingen met en zonder proton pomp remmer (PPR) therapie, alswel aan maagsap van kinderen opgenomen op de IC en kinderen die langdurig PPRs gebruiken en controles zonder PPRs.

Gepubliceerd: 12-07-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

De mate van inflammatoire response (gemeten aan de hand van de IL-8 productie) van bronchiale cellen (gekweekte commercieel verkrijgbare cellen en gekweekte bronchiale cellen van kinderen die een bronchoscope ondergaan) nadat ze 24 uur zijn...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmselstel motiliteit en defecatie aandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON39158

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

bronchiale ontsteking na maagsap van kinderen plus en min PPR

Aandoening

- Maagdarmselstel motiliteit en defecatie aandoeningen
- Luchtweginfecties

Synoniemen aandoening

gastroesophageale reflux/zuurbranden - respiratoire infecties door microaspiratie/
luchtweginfecties door reflux in luchtweg

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bronchiale cellen, inflammatoire reactie, maagsap, proton pomp remmer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- IL-8 productie in twee celkweeken (gekweekte commercieel verkrijgbare cellen en gekweekt bronchiale cellen van kinderen die een bronchoscopie ondergaan), 24 uur na blootstelling aan het maagsap van de drie onderzoeksgroepen (opgenomen zuigelingen, IC opgenomen kinderen en kinderen die lange tijd PPRs gebruiken)
- Vaststellen relatie tussen de IL-8 productie van de gekweekte cellen en de levels van endotoxine/galzouten/pepsine en zuurgraad in het maagsap van de drie patiëntgroepen.

Secundaire uitkomstmaten

- * Bepalen van de samenstelling (endotoxine/galzouten/pepsine en zuurgraad) van maagsap bij
 - Opgenomen zuigelingen (wel of niet behandeld met PPR, voor en 3 dagen na start PPR, voor en na voeding)
 - IC opgenomen kinderen (voor en na start PPR)
 - kinderen die lange tijd PPR gebruiken

* Bepalen of er een verschil is tussen borst gevoede en melk gevoede

zuigelingen wat betreft de samenstelling van het maagsap en de mate van inflammatoire reactie van de longcellen na blootstelling aan de verschillende maagsappen van deze 2 groepen.

* meten van cytotoxische effecten van maagsap op de celkweken.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Gastro-oesofageale reflux (GOR) is het terugvloeien van maaginhoud in de slokdarm. GOR komt bij alle baby's en kinderen voor en is vaak niet ernstig.

Als er veel klachten zijn, spreken we van gastro oesofageale refluxziekte (GORZ). Deze klachten kunnen zijn: veel spugen, voedselweigering, irritatie en veel huilen. Respiratoire klachten kunnen zijn: chronische hoest, ademstilstand, piepen, longfibrose en luchtwegontsteking.

Klachten van GORZ worden niet alleen veroorzaakt door zure GOR, maar ook door zwakzure en basische reflux. Micro-aspiratie van GOR is een van de vermeende mechanismen achter de respiratoire klachten die GORZ met zich mee kan brengen. Deze micro aspiratie van maaginhoud veroorzaakt een inflammatoire reactie in de luchtwegen, die uiteindelijk kan leiden tot een klinisch relevante bronchitis en/of pneumonie.

Over het algemeen wordt aangenomen dat hoe zuurder de maaginhoud is, des te schadelijker deze is voor de luchtwegen, met name als de pH onder de 4 daalt. Echter, recent onderzoek in dieren en volwassenen heeft aangetoond dat zwakzure en basische GOR een significant grotere ontstekingsreactie opwekt in longweefsel dan zure GOR. Dit zou juist betekenen dat de zure component in GOR, vermoedelijk vanwege de beschermende werking tegen veel bacteriën, eerder een beschermende dan een beschadigende werking heeft bij het ontwikkelen van aspiratie gerelateerde luchtweginfecties.

Proton pomp remmers (PPRs), een anti-reflux medicijn dat de maaginhoud minder zuur maakt maar niet het aantal GOR episodes vermindert, worden steeds meer voorgeschreven aan kinderen in de behandeling van GORZ en de preventie van GOR geassocieerde respiratoire symptomen. Deze kinderen hebben vaak een verhoogd risico op aspiratie, vanwege hun leeftijd (zuigelingen) of verminderde pulmonaire afweer (kinderen opgenomen in het ziekenhuis, of met anatomische afwijkingen).

Dat PPRs zoveel worden voorgeschreven is opmerkelijk, gezien het beschikbare bewijs in de literatuur. Vijf van de vijf gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies naar PPRs bij zuigelingen en kinderen toont geen

enkel klinisch effect van PPR behandeling op de klachten van GORD. Sterker, een groeiend aantal studies rapporteert bijwerkingen als bacteriële woekering in de maag. Ook worden steeds meer respiratoire bijwerkingen geassocieerd met PPR gebruik: longontstekingen (zowel binnen als buiten het ziekenhuis) en bovenste luchtweginfecties in kritiek zieke kinderen zijn bekend bij PPR behandeling. Al deze bijwerkingen worden toegeschreven aan de zuuronderdrukkende werking van PPRs.

Deze mogelijke relatie tussen PPRs en respiratoire infecties is extra relevant voor jonge kinderen opgenomen in het ziekenhuis, omdat juist in deze groep veel PPRs worden voorgeschreven om aspiratie gerelateerde infecties te voorkomen en dit geldt ook voor kinderen op de pediatrie intensive care waarvan bekend is dat zij een grotere kans hebben op aspiratie en vaak profylactisch behandeld worden met zuurremmers. Tot slot weten we niet of kinderen die langdurig PPRs gebruiken, extra risico lopen op respiratoire infecties.

Tot op heden is het onduidelijk hoe het maagsap van opgenomen zuigelingen, IC opgenomen kinderen en kinderen die lange tijd PPRs gebruiken, de inflammatoire respons van bronchiaal epitheel beïnvloedt.

Doel van het onderzoek

De mate van inflammatoire response (gemeten aan de hand van de IL-8 productie) van bronchiale cellen (gekweekte commercieel verkrijgbare cellen en gekweekt bronchiale cellen van kinderen die een bronchoscopie ondergaan) nadat ze 24 uur zijn blootgesteld aan maagsap van: opgenomen zuigelingen (0-6 maanden, wel of niet behandeld met PPR), IC opgenomen kinderen (0-18 jaar) die een PPR krijgen en kinderen die lange tijd PPRs gebruiken (>6 weken, 0-18 jaar) en controles die geen antireflux medicatie krijgen.

Onderzoeksopzet

prospectieve, observationele, laboratorium studie.

Inschatting van belasting en risico

Bij de opgenomen zuigelingen verzamelen we 4x een maagsap monster: 2x vlak voor de start van PPR therapie (vlak voor en 30 min na voeding) en 2x na 3 dagen van PPR therapie, ook weer voor en 30 minuten na voeding. Bij de controle groep van de zuigelingen volgen we hetzelfde protocol, maar er wordt geen PPR therapie gegeven. De zuigelingen worden reeds gevoed door de sonde waar we ook het maagzuur uit afnemen. Per sample verzamelen we maximaal 5mL maagsap, wat we zullen compenseren door ook weer voeding terug te spuiten door de sonde.

In de groep met kinderen opgenomen op de IC verzamelen we twee keer maagsap: een keer vlak voor en een keer 3 dagen na start van de PPR therapie. Ook hier is al een sonde aanwezig, de afname van het maagsap geeft geen extra belasting voor de patiënt, hij/zij voelt hier niets van en zonodig (als de patiënt jonger is dan 1 jaar oud) zullen we compenseren voor het maagsap wat we afnemen, in

overleg met de behandelend arts.

In de laatste groep, de kinderen die al lange tijd PPRs gebruiken, nemen we 1x maagsap af. Als deze kinderen niet per sonde gevoed worden, zullen wij dit doen we op een moment (minimal 6 weken na start PPR) dat deze kinderen voor een routine onderzoek (pH metrie of pH impedantie) op de polikliniek komen. We zullen dan een gecombineerde katheter gebruiken, die iets dikker is dan de normale (6mm om 4mm). Onze ervaring leert dat dit geen extra discomfort of risico's oplevert. Ook hier zal het opzuigen van 5mL maagsap minimale extra belasting betekenen. In de controlegroep zullen we alleen maagsap afnemen bij kinderen met een bestaande sonde danwel PEG sonde.

In alle groepen verwachten we geen bijwerking, complicaties of klachten van het verzamelen van de monsters maagsap.

Tot slot de verzameling van primaire bronchiale cellen bij kinderen die een bronchoscope ondergaan ter controle of diagnose van een tracheomalacie of andere afwijking (geen respiratoire infectie). We voeren tijdens deze bronchoscope (waarbij de patiënt onder volledige narcose is) een blind brush procedure uit. Dit houdt in dat we blind, met een borsteltje, voorzichtig wat bronchiale cellen losborstelen. Hier voelt de patiënt niets van en ook achteraf voorzien we geen bijwerkingen of complicaties.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Groep 1 - zuigelingen opgenomen op zuigelingenafdeling

- toestemmingsformulier getekend door ouders/verzorgers
- Leeftijd ≥ 34 weken tot 6 maanden
- Geen structurele gastrointestinale afwijkingen
- Sonde voeding
- Binnenkort start PPRs of juist geen start PPR want geen aspiratierisico/reflux vermoed; Group

2 - IC opgenomen kinderen

- toestemmingsformulier getekend door ouders/verzorgers of patient als ≥ 12 jaar oud
- leeftijd ≥ 34 weeks tot 18 jaar
- Geen structurele gastrointestinale afwijkingen
- sonde gevoed
- mechanisch beademd

- onder PPR behandeling; Group 3 * kinderen die langdurig PPRs gebruiken

- toestemmingsformulier getekend door ouders/verzorgers of patient als ≥ 12 jaar oud

- leeftijd ≥ 34 weeks tot 18 jaar

- PPR therapie minstens 6 weken of GEEN antireflux therapie

- gepland onderzoek om PPR te evalueren (bv pHmetrie, manometrie, endoscopie) of een bestaande PEG/ neussonde

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- > 6 months (Groep 1) oud
- Prematuriteit (< 34 weeks bij geboorte)
- Eerdere gastro-intestinale (GI) operaties
- infectieuze gastro-enteritis
- Structurele GI abnormaliteiten (met uitzondering groep 3)
- Gebruik medicatie anders dan PPR wat maagdarmpmotiliteit kan beïnvloeden

- Syndromen (met uitzondering groep 3)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-01-2013
Aantal proefpersonen:	90
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	NL39911.018.12