

Effecten van intraveneuze visolie emulsie op het immuun systeem bij patiënten met de ziekte van Crohn en een hoog basaal TNF- α productie, een gerandomiseerde, enkel- geblindeerde, cross-over studie

Gepubliceerd: 18-06-2013 Laatst bijgewerkt: 23-04-2024

Bepalen van het effect van intraveuze toediening van een emulsie op basis van visolie (rijk in omega-3 vetzuren) in vergelijking met een emulsie van soyaolie (rijk in omega 6-vetzuren) op de functie van witte bloedcellen (o.a. productie van TNF- α en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Maagdarmstelselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON40244

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Effect van intraveneuze visolie suppletie bij de ziekte van crohn

Aandoening

- Maagdarmstelselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

chronische dikke darm ontsteking, ziekte van Crohn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anti-inflammatoir, TNF- α , Vis olie, Ziekte van Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

primaire uitkomstmaat:

Ex-vivo TNF- α productie door met lipopolysaccharide (LPS) gestimuleerde perifere mononucleaire cellen onder invloed van substitutie van omega-3 en omega-6 vetzuren.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten (indien van toepassing):

Ex-vivo productie van cytokines (andere dan TNF- α) door perifere mononucleaire cellen

Leukocyten aantallen (met leukocyten differentiatie)

Leukocyten functies:

- Zuurstof radicaal productie door neutrofielen
- Expressie van cel oppervlakte markers op neutrofielen en monocyt (immunofluorescentie kleuring met flowcytometrische analyse)

Plasma triaglycerol en de hoeveelheid vrije vetzuur concentratie.

Samentalling van fosfolipiden in celmembraan van vetzuren

Analyse van single nucleotide polymorphisms (SNPs) die gerelateerd zijn aan een verhoogde TNF- α productie.

Alle parameters zullen bepaald worden in bloedmonsters afgenomen zowel voor het eerste infuus (T=0) als de dag na het derde infuus (T=4) als 1 week na het laatste infuus (T=11)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Visolie (rijk aan omega-3 vetzuren) heeft ontstekingsremmende eigenschappen. Onderzoeken naar de effecten van het behandelen van mensen met de ziekte van Crohn (een chronische darm ontsteking) met visolie capsules laten echter wisselende uitkomsten zien. Mogelijk komt dit door inter-individuele verschillen in de productie van cytokines (zoals TNF- α). TNF- α is een ontstekingsmediator, welke centraal staat in de pathofysiologie van de ziekte van Crohn. Dit blijkt wel uit het feit dat anti-TNF- α medicijnen (o.a. infliximab (Remicade®) en adalimumab (Humira®)) momenteel tot een van de hoekstenen behoren in de behandeling van de ziekte van Crohn.

Het is bekend dat visolie de TNF- α waardes doet dalen bij gezonde mensen met een hogere uitgangswaarde, maar geen effect heeft of de TNF- α juist doet stijgen bij mensen met midden of lage uitgangswaardes. Hieruit reist de hypothese dat visolie over de gehele groep geen effect heeft, maar in een geselecteerde patiëntengroep (met een hogere TNF- α productie) mogelijk wel werkzaam is als therapie. (referentie: Grimbale et al. 2002)

Door een groep patiënten met de ziekte van Crohn met een hoge TNF- α uitgangswaarde te selecteren en deze groep te behandelen met visolie hopen we een positief effect te vinden. Door de visolie intraveneus toe te dienen werkt het sneller en ondervinden mensen geen vervelende bijwerkingen zoals diarree, visgeur en misselijkheid. Bij patiënten met totaal parenterale voeding is reeds veel ervaring met het intraveneus toedienen van visolie. Vanwege de positieve effecten op het immuunsysteem wordt het steeds vaker gebruikt als onderdeel van

de voeding om essentiële vetzuren te suppleren naast sojaolie.

Indien met deze pilot-studie een duidelijke effect bewezen kan worden, zal de volgende stap zijn om dit als behandeling in een grotere opgezette, langdurige trial te testen, waarbij gekeken zal worden naar klinische uitkomsten.

Doel van het onderzoek

Bepalen van het effect van intraveuze toediening van een emulsie op basis van visolie (rijk in omega-3 vetzuren) in vergelijking met een emulsie van soyaolie (rijk in omega 6-vetzuren) op de functie van witte bloedcellen (o.a. productie van TNF- α en andere cytokines) bij patiënten met een inherent hoge TNF- α productie.

Onderzoeksopzet

eerste fase:

prospectief selecteren van patiënten met een hoog inherente TNF- α productie.

Bij 100 mogelijke kandidaten zal de TNF- α waarde worden gemeten. Patiënten die in het hoogste tertiel vallen worden geclassificeerd als 'high producers' en 12 willekeurig gekozen patiënten zullen vervolgens aan het onderzoek deelnemen.

tweede fase:

Gerandomiseerde, enkelzijdig geblindeerde, cross over pilot studie bij 12 deelnemers

Onderzoeksproduct en/of interventie

Voorafgaand aan het daadwerkelijke experiment zal om de juiste kandidaten te selecteren (patiënten met de ziekte van Crohn met een hoge TNF- α productie) bij 100 mogelijke kandidaten de TNF- α productie worden gemeten. Patiënten die in het hoogste tertiel vallen worden geclassificeerd als 'high producers' en 12 willekeurig gekozen patiënten zullen vervolgens aan het onderzoek deelnemen. In de onderzoeksfase zal bij 12 patiënten Intralipid 20% ® (vetemulsie op basis van omega-6 vetzuren) of Omegaven® 10% (vetemulsie op basis van omega-3 vetzuren) intraveneus worden toegediend gedurende 1 uur (0.2 g / Kg lichaamsgewicht / uur) op drie opeenvolgende dagen. Vooraf aan het eerste infuus, en op 1 dag en 1 week na het laatste infuus zullen bloedsamples worden afgenomen voor de evaluatie van de immuun functie. De gehele procedure zal nog één keer herhaald worden met een tussenliggende periode van 2 weken. Dit geeft een interval van 1 maand . Uiteindelijk zal elke patient dus beide interventies (Intralipid ® en Omegaven®) ondergaan. Patiënten zijn geblindeerd (beide oplossingen zijn niet van elkaar te onderscheiden) en worden vooraf gerandomiseerd voor de volgorde van toediening.

Inschatting van belasting en risico

Deze 'geselecteerde' proefpersoon zullen op drie opeenvolgende dagen gedurende 1 uur een infuus met een emulsie van vetten krijgen. Er zal 5 maal een bloedmonster afgenomen worden (op dag 1 voor het eerste infuus (50cc), op dag 2 en 3 voor het infuus 3cc (serum vet-concentratie controle) en op 1 dag (dag 4) (50cc) en 1 week (dag 11)(50cc) na het derde infuus. De eerste vier bloedmonsters (dag 1, 2, 3) kunnen worden afgenomen via de infuusnaald. De bloedmonsters op dag 4 en 11 wordt via een extra venapunctie afgenomen.

Deze procedure zal totaal 2 keer worden uitgevoerd met een *wash-out* periode van 2 weken, zodat de proefpersonen alle twee de interventies (emulsie op basis van visolie en op basis van soja en de vis olie emulsie) krijgen.

De risico's voor de deelnemende vrijwilligers kunnen gecategoriseerd worden als *laag* en betreffen een allergische reactie op de toegediende vet-emulsies, infectie, extravasatie van de infusievloeistof en een hematoom op de prikplaats.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 8
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 8
Nijmegen 6525 GA
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)

Ziekte van Crohn die in remissie is
Volwassen (> 18 jaar)
Darmoperatie in het verleden vanwege de ziekte van Crohn
Geen gebruik van immunosuppressiva (m.u.v. 5-asa preparaten)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

actieve ziekte van crohn (inclusief fistels)
gebruik van medicijnen voor de ziekte van Crohn m.u.v. 5-asa preparaten
dagelijks gebruik van NSAID's of ascal
roken > 5 sigaretten per dag
dieet met meer dan 2 porties vette vis (tonijn, zalm, makreel, haring en forel) per week
zwangerschap of geven van borstvoeding
verhoogd (>10 mg/l) CRP
patienten met een andere actieve chronische (immuun gemedieerde) ontsteking
patienten met een metabole ziekte (bijvoorbeeld diabetes)
veneuze of arteriele embolie in het verleden
actieve maligniteit
ernstige cardiale, pulmonale, nier, lever of stollingsstoornissen
allergie voor 1 van de volgende bestandsdelen: vis, kip, ei of soya
leeftijd van < 18 jaar

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Enkelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	10-11-2013
Aantal proefpersonen:	100
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Intralipid 20% emulsie voor infusie
Generieke naam:	Intralipid 20%
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Omegaven-Fresenius, emulsie voor infusie
Generieke naam:	Omegaven 10%
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2013
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2014
Soort:	Amendement
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	EUCTR2013-001212-30-NL
CCMO	NL42964.091.13