

Integriteit van de Mucosa: effect van een Aminozuur formule op het epitheel van de Gastrointestinale tractus bij volwassen Eosinofiele oesofagitis patiënten

Gepubliceerd: 17-10-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Het primaire doel is om aan te tonen dat een vloeibaar Neocate product (elementaire voeding) zorgt voor een afname van de eosinofiele in de slokdarm, tot minder dan 15 eosinofiele per microscopisch gezichtsveld, bij volwassen patiënten met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40965

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IMAGE trial

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen
- Allergische aandoeningen

Synoniemen aandoening

allergische oesofagitis, Idiopathische eosinofiele oesofagitis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Nutricia, Nutricia Research

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Elementair dieet, Eosinofiele oesofagitis, Epitheliale barriere integriteit, Microbioom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verschil in het aantal eosinofiele granulocyten in de slokdarmmucosa, gemeten als het maximum aantal eosinofiele per microscopisch 'high power field'.

Respons wordt gedefinieerd als een piek aantal eosinofielen minder is dan 15eos/hpf. De bipten worden genomen uit het middelste en proximale deel van de slokdarm.

Secundaire uitkomstmaten

Metingen van de mucosale barrierefunctie:

- Permeabiliteit van de slokdarm en het duodenum gemeten in vivo (electrische weefsel impedantie spectroscopie - ETIS) en ex vivo (Ussing kamer experimenten)
- Permeabiliteit van de dunne darm met behulp van een lactulose:mannitol ratio-absorptie * urinesecretietest (suikerabsorptietest)

Klinische parameters:

- Vragenlijsten:
- Symptomen (dysfagie, voedselimpactie) (baseline en na dieet)
- Acceptatie van en adherentie aan het dieet door de patient (elke week)
- Kwaliteit van leven (SF-36) (baseline en na dieet)

- Endoscopische kenmerken
- Correlatie tussen primaire/secondaire parameters en permeabiliteit van de dunne darm

Adherentie aan het dieet

- Lege drinkverpakkingen worden bewaard door de patient en hen zal worden gevraagd de consumptiedatum te noteren op de verpakking
- Een vragenlijst *Studie productinname* zal elke week worden ingevuld

Laboratoriumonderzoeken:

- Immunohistochemische analyses van bipten uit de slokdarm en het duodenum om expressie en localisatie van eiwitten betrokken bij de barrierefunctie te bepalen
- Serum biomarkers (totaal IgE, serum eosinofilie, IL-5, IL-13, eotaxin-3, eosinophil-derived neurotoxin)
- Transcriptionele analyses: microarray of qPCR. Genen die worden geanalyseerd met qPCR zijn:
 - Markers van ziekteactiviteit (IL-5, IL-13, eotaxin-3, TGF-B)
 - Tight junction eiwitten (Claudines, ZO-3, occludine, filaggrine, desmogleine)
 - Ontstekingsgenen (IL-6, IL-10, TNF*, CCL-2, CCL-5, CCL-20, LAG3, ICAM1, caspases 1-14)
- Als de andere metingen verschillen tonen tussen de groepen, zal mogelijk ook het gastrointestinale microbiom geanalyseerd worden

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Eosinofiele oesofagitis (EoE) is een ontstekingsziekte van de slokdarm die gekenmerkt wordt door dysfagie, voedselimpactie en vernauwingen in de slokdarm. De behandelingsmogelijkheden zijn momenteel beperkt tot topicale of systemische corticosteroïden en herhaalde endoscopische dilataties. Het gebruik van corticosteroïden gaat gepaard met bijwerkingen die langdurige behandeling ongewenst maken, terwijl dilataties pijnlijk zijn, een risico op perforatie geven en niet de onderliggende ontsteking behandelen waardoor de klachten terugkeren.

Hebben recentelijk aangetoond dat de incidentie van EoE snel toeneemt in Nederland, van 0.01 in 1995 tot 1.30 per 100 000 inwoners in 2010, een trend die nog niet lijkt te stoppen.

De pathofysiologie van EoE is nog grotendeels onbekend, maar voedselallergie lijkt een belangrijke rol te spelen. De meeste EoE patiënten hebben atopische co-morbiditeit en de meesten zijn gesensibiliseerd voor meerdere voedselallergenen. IgE producerende B cellen en een verhoogd aantal IgE dragende mestcellen zijn aanwezig in de slokdarmmucosa van patiënten met EoE. Wij hebben recent aangetoond dat de mucosale barrièrefunctie van patiënten met EoE is verminderd en dat de mucosa zeer permeabel is voor moleculen ter grootte van voedselallergenen. Het is onduidelijk of deze verminderde barrièrefunctie de oorzaak of het gevolg is van eosinofiele oesofagitis.

Zoals genoemd, is er veel literatuur die suggereert dat voedselallergie een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van EoE, en eliminatiedieten blijken dan ook effectief te zijn tegen de ontsteking en klachten. Studies waarbij gebruik gemaakt werd van het brede "6 food elimination diet" (exclusie van melk, soja, ei, tarwe, pinda's en noten, en schaaldieren/vis) hebben een klinische en histologische respons aangetoond bij 73-94% van de patiënten.

Eliminatiediëten zijn ook zeer effectief bij kinderen met EoE; de meeste pediatrische patiënten bereiken complete symptomatische en histologische remissie. Een retrospectieve studie suggereert dat elementaire diëten zelfs effectiever zijn dan eliminatiediëten, met in 96% van de behandelde kinderen remissie tot gevolg. Het effect van een elementair dieet bij volwassen EoE patiënten is slechts eenmaal onderzocht. Een Amerikaanse studie rapporteerde dat van de 18 patiënten die een behandeling met een elementair dieet ondergingen, slechts één patiënt geen respons had. Echter, van de 29 patiënten die aanvankelijk werden geïnccludeerd, stakten 11 patiënten het dieet in verband met adherentie falen. Adherentie is dus belangrijk bij het overwegen van deze behandeling. Er is dus meer onderzoek nodig naar de rol van elementaire voeding bij volwassen EoE patiënten. In deze studie zullen wij bovendien evalueren of een andere formule met verbeterde smaak de adherentie

kan verbeteren.

Daarnaast is het van belang om meer te weten te komen over de pathofysiologie van EoE. Hiertoe gaan wij het effect meten van het elementaire dieet op de mucosale barrière integriteit van de slokdarm. Als bij patiënten die in remissie komen, de mucosale barrière integriteit normaliseert, ondersteunt dit de hypothese dat de verminderde mucosale barrierefunctie het gevolg is van de ontsteking. Daarentegen, als er nog steeds een verminderde barrierefunctie is bij patiënten in remissie, zou dit kunnen duiden op een onderliggende barrièredysfunctie in de mucosa van EoE patiënten.

Tenslotte, bij patiënten met atopische dermatitis is een verminderde barrierefunctie van de mucosa van de dunne darm aangetoond. Bij deze ziekte speelt de verminderde mucosale barrierefunctie in de dunne darm een rol bij toegenomen presentatie van allergenen aan antigeenpresenterende cellen, waardoor beperkte lokale ontsteking ontstaat maar ook een systemische T-helper 2 respons met toegenomen levels van IL-4, IL-5, IL-10 en IL-13 leidend tot ontsteking in de huid. Het is goed mogelijk dat de mucosale barrierefunctie in de dunne darm ook is verminderd bij patiënten met EoE, en dat dit op een vergelijkbare manier leidt tot ontsteking in de slokdarm (ipv de huid).

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is om aan te tonen dat een vloeibaar Neocate product (elementaire voeding) zorgt voor een afname van de eosinofiele in de slokdarm, tot minder dan 15 eosinofiele per microscopisch gezichtsveld, bij volwassen patiënten met eosinofiele oesofagitis.

Secundair: Het bestuderen van het effect van Neocate elementaire voeding op:

- De mucosale integriteit van de slokdarm, het duodenum en de dunne darm
- Slokdarmontsteking (mestcellen en ontstekingscytokines)
- Endoscopische tekenen van EoE in de slokdarm
- Symptomen van slokdarmdysfunctie, kwaliteit van leven, en beoordeling van het product (Neocate)
- Afhankelijk van bovengenoemde doelen zal het gastrointestinale microbioom geanalyseerd worden (slokdarm, duodenum, speeksel, faeces)

Onderzoeksopzet

Prospectieve interventiestudie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Elementair dieet voorafgegaan door en gevolgd door gastroscopie

Inschatting van belasting en risico

Patiënten worden behandeld met een uitgebreid dieet. Gedurende dit dieet mogen ze geen normale voeding eten. Dit vergt toewijding van de deelnemende patiënten. Om een betere inschatting te kunnen maken van de belasting van het dieet zullen de deelnemers voordat het onderzoek van start gaat de drinkvoeding gedurende één dag proberen,. De volgende dag wordt telefonisch geëvalueerd of de deelnemer de drinkvoeding denkt te kunnen verdragen voor de duur van de studie. Om de kauwbehoefte van de deelnemers op te vangen is suikervrije kauwgom toegestaan tijdens het dieet. Tevens zullen patiënten hun ontstekingsremmende medicatie moeten staken gedurende de studie periode, dit kan zorgen voor een toename van klachten en ontsteking in de slokdarm.

Patiënten ondergaan tweemaal een gastroscopie; gezonde vrijwilligers éénmaal. Het risico van de verrichte procedures is gelegen in het risico op complicaties bij het nemen van bipten tijdens de gastroscopie, namelijk bloeding en perforatie.

De weefselimpedantiemeting geeft geen verhoogde kans complicaties.

Voor de lactulose:mannitol-absorptie * urinesecretietest (suikerabsorptietest) dient de patiënt 2 uur urine te verzamelen en de vochtinname bij te houden; deze test is veilig en geeft geen verhoogde kans op complicaties.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1100 DD
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1100 DD
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)

Patiënten:

- Eerdere diagnose van eosinofiele oesofagitis, bevestigd middels histopathologische analyse (aanwezigheid van >15 eosinofiele granulocyten per microscopisch "high power field" (hpf) in bipten genomen uit de mid- of proximale esophagus voor de start van enige behandeling
- Momenteel klachten van dysfagie
- Ondertekend informed consent
- Leeftijd 18 * 75 jaar;Gezonde vrijwilligers:
- Ondertekend informed consent
- Leeftijd 18 * 75 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten:

- Niet kunnen staken van topicale corticosteroiden
- Gebruik van systemische corticosteroiden, leukotrieen inhibitors, of monoclonale antilichamen, in de maand voorafgaand aan de studie
- Gebruik van anticoagulantia tijdens deelname aan de studie
- Gebruik van NSAIDs zonder deze medicatie te kunnen stoppen
- Voorgeschiedenis van peptisch ulcus
- Voorgeschiedenis van Barrett oesofagus
- Voorgeschiedenis van kanker in het maag-darmkanaal
- Voorgeschiedenis van operatie in het maag-darmkanaal (behalve appendectomie)
- ASA klasse IV of V
- Voorgeschiedenis van sacharase-isomaltase deficiëntie
- Voorgeschiedenis van fructose intolerantie, lactose deficiëntie en fructose intolerantie
- Voorgeschiedenis diabetes mellitus
- Overgevoeligheid voor mannitol of lactulose ;Healthy controls:
- Gebruik van systemische corticosteroiden, leukotrieen inhibitors, of monoclonale

antilichamen, in de maand voorafgaand aan de studie

- Gebruik van anticoagulantia tijdens deelname aan de studie
- Gebruik van NSAIDs zonder deze medicatie te kunnen stoppen
- Voorgeschiedenis van atopische aandoeningen, huidaandoeningen of systemische ziekten
- Symptomen suggestief voor een slokdarmaandoening
- Voorgeschiedenis van kanker in het maag-darmkanaal
- Voorgeschiedenis van operatie in het maag-darmkanaal (behalve appendectomie)
- Voorgeschiedenis van gebruik van PPI, H2-receptor antagonist, of prokinetische medicatie
- ASA klasse IV of V
- Overgevoeligheid voor mannitol of lactulose
- Voorgeschiedenis van sacharase-isomaltase deficiëntie
- Voorgeschiedenis van fructose intolerantie, lactose deficiëntie en fructose intolerantie
- Voorgeschiedenis diabetes mellitus

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-11-2014
Aantal proefpersonen:	31
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2014
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2014
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	NL49502.018.14