

Het effect van meerdere behandelingen met gezonde donor ontlasting op leverontsteking (NASH), en vaatfunctie atherosclerose bij obese patiënten

Gepubliceerd: 08-10-2013 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

In deze studie willen we aantonen of feces transplantatie leververvetting en leverontsteking verminderd bij patiënten met overgewicht en NASH. Tevens willen wij onderzoeken welke (dunne) darm bacteriën in de lever, dunne darm en ontlasting...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Endocriene en klier-aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44842

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MASH studie

Aandoening

- Endocriene en klier-aandoeningen NEG
- Lever- en galwegaandoeningen
- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

leverontsteking (NASH), Niet alcoholische leververvetting

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: CVON-Nederlandse Hartstichting 2012

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Darmbacteriën, Fecale transplantatie, inflammatie, NASH/NAFLD

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Effect op NAFLD/NASH:

- De primaire uitkomstmaat is vermindering van hepatische steatose zonder verergering van fibrose, beoordeeld in het leverbiopt met behulp van de Brunt classificatie alsook lever MRI na 6 maanden

Secundaire uitkomstmaten

- Veranderingen van bacteriele samenstelling in dunne darm biopten, leverbiopten en feces samples.
- Veranderingen in vaatwandfunctie (normalized wall index en mean wall thickness gemeten met 3T MRI van de a. carotis)
- Veranderingen in inflammatoire tonus (plasma TMAO/betaine alsook TNFalfa/CD68 expressie op monocytten en in onderhuidsbuikvetweefsel)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Niet alcoholische leververvetting (NAFLD) is sterk gerelateerd aan obesitas, insuline resistentie en dyslipidemie. Wereldwijd neemt de prevalentie in hoog tempo toe. De meest extreme vorm van NAFLD is niet-alcoholische steatohepatitis (NASH), een chronische leverziekte die sterk geassocieerd is met verhoogd hart en vaatziekte risico en kan leiden tot levercirrhose,

leverfalen en hepatocellulair carcinoom. Leverfalen door NASH zal over 20 jaar een van de belangrijkste redenen voor levertransplantatie in de westerse wereld zijn. Ondanks dat het een ernstige, progressieve ziekte betreft, is er behoudens leefstijladviezen geen bewezen behandeling voor NASH.

Het bewijs dat darmbacteriën een oorzakelijk rol spelen bij het ontstaan van NAFLD/NASH en overgewicht wordt steeds duidelijker. Dit suggereert dat darmbacteriën een mogelijk therapeutisch aangrijpingspunt zijn voor NAFLD/NASH. Mechanismen waardoor darmbacteriën kunnen leiden tot NAFLD/NASH lijken op basis van proefdieronderzoek te wijzen naar een ongunstig effect op de doorlaatbaarheid van de (dunne) darm waardoor bacteriën via het bloed terecht kunnen komen in de lever en daar een chronische ontsteking kan geven die uiteindelijk resulteert in leververvetting en overgewicht.

In eerder patiëntenonderzoek hebben wij aangetoond dat de samenstelling van darmbacteriën veranderd kan worden door toediening van ontlasting van gezonde, slanke donoren (allogene feces transplantatie). Onderzoek van onze groep heeft aangetoond dat dit een veilige behandeling is, die effectief is voor de behandeling van C. Difficile en insulineresistentie verminderd. In een posthoc analyse in deze laatst genoemde studie bij patiënten met het metabool syndroom, bleek het berekende vetpercentage in de lever te verminderen na behandeling met allogene feces transplantaties in vergelijking met behandelings met autologe (eigen) ontlasting. Derhalve denken wij dat samenstelling van (dunne) darmbacteriën een belangrijke, causale rol heeft in NAFLD/NASH en dus gebruikt kan worden als therapeutisch aangrijpingspunt.

Doel van het onderzoek

In deze studie willen we aantonen of feces transplantatie leververvetting en leverontsteking verminderd bij patiënten met overgewicht en NASH. Tevens willen wij onderzoeken welke (dunne) darm bacteriën in de lever, dunne darm en ontlasting veranderen na feces transplantatie en hoe dit invloed heeft op de leververvetting in relatie tot inflammatoire tonus (CD68 expressie op monocytën en TNF in plasma alsook in onderhuidsvetweefse) en de vaatwandfunctie (gemeten met carotid MRI).

Onderzoeksopzet

Het betreft een dubbel blind, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek.

Patiënten worden gerandomiseerd tussen 2 verschillende behandelarmen:

- Behandeling met allogene (lean donor) feces transplantatie bij baseline en in week 8 en 16.
- Behandeling met autologe (eigen) feces transplantatie bij baseline en in week 8 en 16.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen behandeld worden met allogene (slanke donor) of autologe (eigen) feces transplantatie, toegediend via een duodenumsonde na darmlavage. Feces transplantatie (in week 0, 8, 16) bestaat uit: 1. Verzamelen van verse ochtend ontlasting door ontvanger en donor. 2. Randomisatie tussen ontlasting van ontvanger of donor. 3. Gastroduodenoscopische plaatsing op 0 en 6 maanden (of via Coretrack op 2 en 4 maanden) van duodenumsonde door een ervaren endoscopist. Als deze gastroduodenoscopisch is geplaatst (0 en 6 maanden), wordt de positie gecontroleerd met een buikoverzichtsfoto. 4. Darmlavage met 2-3 liter Kleanprep via de duodenumsonde tot volledige darmlavage heeft plaatsgevonden (duur 3-4 uur). 5. In de tussentijd wordt de fecesoplossing klaargemaakt volgens lokaal protocol. De ontlasting wordt gemengd met 500 ml zoutoplossing en gefilterd tot het een homogene oplossing betreft. 6. Binnen 2 uur na preparatie wordt de fecesoplossing (allogeen of autoloog) toegediend via de duodenumsonde.

Inschatting van belasting en risico

Op dit moment zijn er in de afgelopen 5 jaar in het AMC ongeveer 200 fecestransplantaties verricht bij verschillende patientengroep, waarbij er geen sprake is van schadelijke korte/langetermijs effecten . In theorie bestaat er altijd het risico op het overbrengen van een onbekende besmettelijke aandoening via de feces (zoals dit ook het geval is bij bloedtransfusies). Door grondige screening van de donoren wordt dit risico geminimaliseerd. Een gastroscopie is een veilig onderzoek. De kans op complicaties na gastroduodenoscopie en leverbiopt is laag (<0.01%), zeker gezien het feit dat dit biopt door een ervaren maag-darm-leverarts (prof Beuers) verricht zal worden.

Momenteel bestaat er geen effectieve behandeling voor niet-alcoholische steatohepatitis (NASH). terwijl dit een ziekte is die veel complicaties geeft zoals verhoogd risico op hart en vaatziekten en levercirrhose/kanker. Er zijn bij proefdieren sterke aanwijzingen dat translocatie van (slechte) darmbacterien geassocieerd zijn met het ontstaan van NASH en overgewicht. Aangezien wij eerder gunstige effect van fecestransplantatie op darmbacteriesamenstelling hebben laten zien, kan dit onderzoek kan derhalve inzicht verschaffen in nieuwe therapeutische mogelijkheden voor NASH. Op basis van bovenstaande, in combinatie met het lage complicatierisico van gastroduodenoscopie met afnemen van bipten en een leverbiopt, vinden wij het matige risico van deelname aan deze studie acceptabel.

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

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Ontvangers:

- Blank
- Man of postmenopauzale vrouw
- Leeftijd 21-69 jaar
- Gepland voor leverbiopsie om klinische indicatie (verdenking NASH)
- Geen medicatie gebruik; Donor:
- Man of postmenopauzale vrouw
- Leeftijd 21-69 jaar
- Slank (BMI 20-25 kg/m²)
- Geen medicatiegebruik

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Recipients:

- Hart- en vaatziekten in medische voorgeschiedenis
- Cholecystectomie
- Gebruik van medicatie inclusief maagzuurremmers, orale anticonceptiva en antibiotica in de afgelopen 3 maanden
- Plasma ALAT / ASAT > 2.5 keer de bovenste limiet van de normaalwaarde.
- Geen andere leverziekte behoudens NAFLD/NASH (bijvoorbeeld hemachromatose, auto-immuun hepatitis, virale hepatitis (hepatitis A, B, C), alcoholische steatohepatitis).
- Alcoholgebruik van meer dan 12 to 15 gram / dag).
- Nierziekten (klaring < 60 ml/min)

Nuchter glucose > 13.3 mmol/l

- Voorgeschiedenis van anafylaxie, bekende overgevoeligheid voor gadolinium of andere contrastmiddelen, of andere contra-indicaties voor gadolinium. ;Donors:

- Diarree
- Cholecystectomie
- Onveilige sex
- Medicatiegebruik inclusief PPI, orale anticonceptiva en antibiotica in de laatste 3 maanden voorafgaand aan de studie
- Positieve serologie voor HIV, hepatitis A, B of C, actieve cytomegalovirus (CMV), actieve Epstein-Barr virus (EBV), lues, amoebiasis of strongyloides
- Microorganismen in de ontlasting, waaronder bacteriën (Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia, enteropathogenic E. coli), overdraagbare virussen (Rotavirus, Norovirus, enterovirus, parechovirus, sapovirus, adenovirus 40/41/52, astrovirus) of parasites
- Positieve C. difficile ontlastingstest
- Verhoogd risico op het verkrijgen van een van bovenstaande aandoeningen (bijvoorbeeld homoseksuele contacten of recente bloedtransfusies).

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	28-04-2014
Aantal proefpersonen:	81
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-05-2015
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	NL45172.018.13