

Een wetenschappelijke studie naar de rol van alcohol producerende bacteriën in de darm in de ontwikkeling van niet alcoholische leverontsteking

Gepubliceerd: 20-01-2020 Laatste bijgewerkt: 10-02-2024

inzicht krijgen in de rol van endogeen geproduceerd alcohol in de ontwikkeling van NASH

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmstelselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON48065

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ETHANASH trial

Aandoening

- Maagdarmstelselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

leververvetting, Niet alcoholische leververvetting

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: VIDI grand Max Nieuwdorp

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Alcohol, Darm microbioom, Metabolieten, NASH

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Perifere alcohol plasmaconcentraties bij personen die een mixed meal tolerance test ondergaan na infuus met fomepizol (een alcohol dehydrogenase remmer).

1. Beoordeling van hepatische steatosis met echografie van de lever voorafgaand aan de mixed meal tolerance test..
2. 5h Mixed meal tolerance test voor plasmaconcentraties van alcohol en insulinegevoeligheid (HOMA)
3. 5h mixed meal tolerance test voor plasmaconcentraties van alcohol na antibiotica behandeling
4. Samenstelling van orale en fecale microbiota
5. Dieet- en verzadigingslijsten
6. Klinische gegevens (lichaamsgewicht, middelomtrek, daarnaast zal informatie worden verzameld over medicatie, comorbiditeit, roken)
7. Causaliteit van endogene plasma productie door intestinale bacteriën door middel van gereduceerde concentraties van perifeer alcohol na fomepizol infusies door een kortdurende antibiotica behandeling

Secundaire uitkomstmaten

-

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Niet-alcoholische leververvetting is een leverziekte die ontstaat door ophoping van vetten in de lever. Belangrijke risicofactoren hiervoor zijn overgewicht en stoornissen in de suiker- en cholesterolhuishouding. Bij een deel van de patiënten blijft de leververvetting onschuldig. Bij een ander deel (ongeveer 20%) ontstaat door de leververvetting echter een leverontsteking. Patiënten met deze leverontsteking hebben kans op ernstige complicaties die uiteindelijk kunnen leiden tot leverfalen. Behalve leefstijladviezen met betrekking tot dieet en beweging, is er geen behandeling voor deze vorm van leververvetting en/of -ontsteking.

Recent hebben meerdere wetenschappelijke artikelen aangetoond dat overgewicht samengaat met een veranderde samenstelling van de darmbacteriën. In de darmen leven talloze bacteriën, naast de vele nuttige functies zoals het verwerken van voedingsmiddelen, scheiden zij ook stoffen uit die een reactie elders in het lichaam teweeg kan brengen. Samen met de veranderingen in de samenstelling van de darmbacteriën die gepaard gaat met overgewicht, veranderen tegelijkertijd de stoffen die zij uitscheiden ook. Deze verandering heeft mogelijks een groot effect op het ontstaan van leververvetting en leverontsteking.

Een van deze stoffen die wordt geproduceerd door de darmbacteriën is alcohol. In normale omstandigheden produceren de darmbacteriën ongeveer 3 gram alcohol per dag. Recent hebben wij ontdekt dat de darmbacteriën van mensen die leververvetting hebben meer alcohol produceren in vergelijking met mensen die geen leververvetting hebben. Deze bacteriën zijn in staat om grote hoeveelheden alcohol te produceren en zouden in staat zijn om ervoor te zorgen dat mensen leverontsteking ontwikkelen. Door het kortdurend geven van een antibiotica kuur is het mogelijk om de alcohol producerende bacteriën te verwijderen en zodoende causaliteit aan te tonen van endogeen geproduceerd alcohol in de ontwikkeling van de leverontsteking. Door deze bevinding verder te onderzoeken denken wij het mechanisme achter leververvetting en leverontsteking voor een groot deel te kunnen verklaren, waardoor er nieuwe diagnostische en therapeutische middelen ontwikkeld kunnen worden.

Doel van het onderzoek

inzicht krijgen in de rol van endogeen geproduceerd alcohol in de ontwikkeling van NASH

Onderzoeksopzet

cross-sectioneel cohort studie

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers zullen door middel van een advertentie geworden worden op de polikliniek interne geneeskunde van het AMC.

Na verkrijgen van schriftelijke toestemming zullen ze ontlasting, urine en speeksel verzamelen. Bovendien ondergaan proefpersonen een echografie van de lever. Er worden twee mixed meal tolerance testen uitgevoerd. Voorafgaand aan de tweede mixed meal tolerance testen, zullen de proefpersonen een infusie krijgen met fomepizol (een alcohol dehydrogenase remmer) of een zoutoplossing. Daarnaast krijgen patiënten met NASH nog een extra maaltijdtest waarbij voorafgaand een week lang antibiotica wordt gegeven. De last bestaat uit de extra tijd die in de metingen wordt geïnvesteerd. Deze studie zal de rol van endogeen geproduceerde ethanol in de ontwikkeling van NASH en, nog belangrijker, de relatie met leverhistologie (al beschikbaar via de biopsie genomen op de polikliniek) verder onderzoeken. We zijn daarom van mening dat het wetenschappelijke inzicht van onze bevindingen opweegt tegen de minimale risico's voor de deelnemende onderwerpen in dit onderzoek. De totale hoeveelheid afgenomen bloed is 160 ml voor gezonde vrijwilligers (2x gemengde maaltijdtest 70 ml en 1x basislijn 20 ml) en 230 ml voor NASH patiënten. .

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Diagnose van NASH op basis van lever biopsie
- 18-65 jaar oud
- BMI > 25 kg/m²
- In staat zijn om informed consent te geven ,

Gezonde controle groep:

- BMI >25 kg/m²
- 18-65 jaar oud
- In staat zijn om informed consent te geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Primaire lipidenstoornis
- Gekende genetische basis voor insuline resistentie of glucose intolerantie
- Alcohol inname
- Zwangerschap, vrouwen die borstvoeding geven
- Auto-immune hepatitis
- Hepatitis B/c
- Wilson disease/ alpha 1-antitripsine deficiëntie
- Hemochromatosis
- Gebruik van medicatie dat een interactie heeft met Fomepizol (CYP2E1)
- Gebruik van medicatie dat een interactie heeft met cirpofloxacin, metronidazole of clindamycin.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	03-05-2019
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2020
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	NL68634.018.18