

If the gut works; use it!

Malabsorptiemarkers bij patiënten met een hematologische-oncologische ziekte die een stamcel transplantatie hebben ondergaan, met aan behandeling gerelateerde mucositis of graft-versus-host disease van de tractus digestivus

Gepubliceerd: 22-12-2021 Laatste bijgewerkt: 21-12-2024

Primaire doelstelling: Het bepalen van de incidentie van malabsorptie en het kwantificeren van de ernst van malabsorptie bij patiënten met hematologische maligniteiten met chemotherapie- of GVHD-geïnduceerde-mucositis. Secundaire doelstelling:...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON55088

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MAST - Malabsorptieonderzoek voor en na StamcelTransplantatie

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

bloedkanker, hematologie

Aandoening

Hematologische aandoeningen waarvoor behandeld wordt met een autologe of allogene stamceltransplantatie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amsterdam UMC

Overige ondersteuning: Nationaal Fonds tegen Kanker

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: GvHD-TD, Malabsorptie, Mucositis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaten van deze studie zijn de laboratorium fecale analyse van 48-72 uur fecale collectie, in combinatie met een vragenlijst over de voedselinname om de ernst van malabsorptie te objectiveren en kwantificeren. Malabsorptie wordt gedefinieerd als een toestand die het gevolg is van een abnormale absorptie van voedingsstoffen door het maagdarmkanaal. Absorptie van >85% van de energie, vetten of eiwitten wordt als "normaal" aangemerkt, 75-85% als "matige malabsorptie" en <75% als "ernstige malabsorptie". Voor de analyses zullen intestinale absorptiecapaciteit afkapwaarden van <85% en <75% worden gebruikt. Beschrijvende statistiek zal worden gebruikt om de hoofdvraag te beantwoorden.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten van deze studie is de validiteit van fecaal volume en citrulline (generatie) test in vergelijking met de standaard laboratorium

beoordeling van fecale analyse van 48-72-uur fecale collectie door NIRs. Alle testresultaten zullen worden gepresenteerd als continue waarden en voor elke test zullen het optimale afkappunt, de gevoeligheid en de specificiteit worden bepaald aan de hand van een ROC-analyse. Een index test met een minimale gevoeligheid en specificiteit van 80% zal aanvaard worden, aangezien de 48-72-uur fecale collectie belastend is voor deze patiënten. Er zal ook worden onderzocht of de combinatie van 2 of meer tests een toegevoegde waarde heeft.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In Nederland worden jaarlijks ongeveer 9.700 patiënten gediagnosticeerd met hematologische maligniteiten en het is de nummer 5 meest voorkomende vorm van kanker bij zowel vrouwen als mannen in Nederland. De meerderheid van de patiënten met hematologische maligniteiten is goed gevoed bij diagnose, echter, tijdens de behandeling varieert het gewichtsverlies tussen 5-17,5%, de voedingstoestand verslechtert snel en ondervoeding komt voor bij tot >45% van de patiënten met hematologische maligniteiten.

Ondervoeding is negatief geassocieerd met klinische uitkomsten, voornamelijk met overleving, maar ook met een verhoogde transplantatie-gerelateerde mortaliteit en een hoger recidiefpercentage. Ondervoeding kan worden gedefinieerd als "een toestand die het gevolg is van een gebrek aan inname of opname van voeding die leidt tot een veranderde lichaamssamenstelling (verminderde vetvrije massa) en lichaamscelmasse, wat leidt tot een verminderde fysieke en mentale functie en een verminderd klinisch resultaat van ziekte". De diagnose van ondervoeding is gebaseerd op een combinatie van fenotypische en etiologische factoren en de ernst van de ondervoeding kan worden bepaald door de mate waarin de fenotypische criteria afwijken van de referentiewaarden.

In tegenstelling tot andere prognostische factoren zoals leeftijd, kan ondervoeding mogelijk worden beïnvloed door tijdige voedingsinterventie(s). Er zijn verschillende voedingsinterventies mogelijk, namelijk via orale, enterale en parenterale toediening. De orale toedieningsroute heeft in het algemeen de voorkeur boven enterale voeding (EN) of parenterale voeding (PN). Indien de orale route onvoldoende voedingsstoffen kan leveren, kan voor EN in de vorm van sondevoeding of voor PN worden gekozen, waarbij EN de voorkeur heeft boven PN

omdat het fysiologisch beter is en minder kans geeft op darmatrofie of andere complicaties. In geval van (gedeeltelijk) falen van het maagdarmkanaal kan men terugvallen op PN.

De hoge doses chemotherapie en allogene stamceltransplantatie (alloSCT) die patiënten met hematologische maligniteiten als medische behandeling krijgen, behoren tot de meest toxische behandelingsregimes in de oncologie. Verschillende bijwerkingen van de behandeling bevorderen ondervoeding, waarvan ernstige orale en gastro-intestinale mucositis (WHO-klasse 3-4) er één is. Gastro-intestinale mucositis komt voor bij 90% van de patiënten die SCT ondergaan. Het ontstaat meestal 4-10 dagen na cytostatische behandeling, duurt 2-3 weken en kan pijn, misselijkheid, braken en ernstige (waterige) diarree veroorzaken. Diarree is een veel voorkomende bijwerking van intensieve chemotherapie, die bij tot 50% van de patiënten optreedt en kan leiden tot verlies van elektrolyten, vocht en mogelijk ook voedingsstoffen.

Naast mucositis als bijwerking van de hoge dosis chemotherapie, kunnen patiënten na alloSCT ook mucositis ondervinden geïnduceerd door Graft versus Host Disease (GVHD) van het spijsverteringskanaal. Dit kan ook leiden tot verschillende spijsverteringsklachten, waaronder ernstige diarree, met het verlies van elektrolyten, vocht en voedingsstoffen (= malabsorptie) als negatief gevolg.

De ernstige diarree die patiënten ervaren kan veroorzaakt worden door een (gedeeltelijke) uitval van het maagdarmkanaal en kan, naast verlies van elektrolyten en vocht, gepaard gaan met verlies van voedingsstoffen als gevolg van een verminderde opname van voedingsstoffen. Het is echter nog niet onderzocht of de ernstige diarree bij patiënten met hematologische maligniteiten en chemotherapie- of GVHD-geïnduceerde mucositis, daadwerkelijk malabsorptie veroorzaakt.

In de klinische praktijk kan malabsorptie worden geobjectiveerd en gekwantificeerd door de intensieve methode van het combineren van nauwkeurige gegevens van orale/enterale voedselinname (96 uur) en het kwantificeren van verliezen via de ontlasting (48-72 uur) door volume (gewicht van de ontlasting), droge stof (% door vriesdrogen), bomcalorimetrie (energie), vet in de ontlasting en stikstofbepaling in de ontlasting. Eerder heeft onze onderzoeksgroep een studie verricht naar malabsorptie bij patiënten die waren opgenomen op de intensive care unit (N=48). Deze studie heeft aangetoond dat een ontlastingsvolume van >350 g/dag een indicatie is van ernstige malabsorptie in deze groep waarop de voedingsbehandeling moet worden aangepast. In een letter to the editor tonen Van der Meij et al. ook een correlatie aan tussen fecaal volume en malabsorptie bij patiënten met GVHD-geïnduceerde-mucositis (N=8).

Daarnaast zijn ook nuchter serum citrulline en de citrulline generatie test (CGT) in de literatuur gerapporteerde markers voor het schatten van de darmfunctie bij patiënten met gastro-intestinale aandoeningen en zou de recent beschikbaar gekomen NEAR infrarood spectroscopie (NIR) mogelijk op een snelle en eenvoudige manier fecale verliezen (energie, vet, stikstof) kunnen aantonen.

Deze methoden zijn echter nog niet gevalideerd bij patiënten met hematologische maligniteiten.

In de praktijk wordt vaak uit praktische overwegingen (bv. gastro-intestinale moeilijkheden, problemen met sondevoeding of een onbekende hoeveelheid malabsorptie) gekozen voor PN als voedingsinterventie. Wegens onvoldoende bewijs van het verlies van voedingsstoffen via de feces waarbij de indicatie voor PN ontbreekt, is er een gebrek aan gestandaardiseerde aanpak, waardoor er veel verschillen zijn in voedingsrichtlijnen en -interventies tussen ziekenhuizen.

Daarom heeft deze studie tot doel de incidentie van malabsorptie te objectiveren en de mate van malabsorptie te kwantificeren bij hematologisch-oncologische patiënten na stamceltransplantatie met hoge dosis chemotherapie- of GVHD-geïnduceerde mucositis tijdens ziekenhuisopname in de kliniek. Daartoe worden 2 verschillende diagnostische markers gebruikt (fecale analyses (volume, fecale verliezen door Near Infrared Spectroscopy (NIRs) en serum marker van Citrulline Generatie test).

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Het bepalen van de incidentie van malabsorptie en het kwantificeren van de ernst van malabsorptie bij patiënten met hematologische maligniteiten met chemotherapie- of GVHD-geïnduceerde-mucositis.

Secundaire doelstelling:

Onderzoeken of fecaal volume en citrulline (generatie) test valide markers zijn voor het detecteren van malabsorptie bij patiënten met hematologische maligniteiten met chemotherapie- of GVHD-geïnduceerde-mucositis, en hun toepasbaarheid in de klinische praktijk onderzoeken. vergeleken met gouden standaard chemische fecale analyses

Onderzoeksopzet

Deze observationele, prospectieve studie zal worden uitgevoerd op de klinische afdeling Hematologie van het Amsterdam UMC. De verwachte inclusieduur voor deze studie is één jaar.

Primair eindpunt van deze studie is de incidentie van malabsorptie en de ernst van malabsorptie bij patiënten met hematologische maligniteiten met chemotherapie- of GVHD-geïnduceerde mucositis aan de hand van standaard fecale analyse in combinatie met de inname van energie en macronutriënten via de voeding (oraal/enteraal) (als percentage van de intestinale absorptiecapaciteit).

Secundaire eindpunten zijn de nauwkeurigheid en toepasbaarheid van ontlastingsvolume en citrulline (generatie) test (CGT) als markers voor malabsorptie in vergelijking met standaardprocedures (ontlastingsanalyses in combinatie met inname via de voeding) bij deze patiënten.

Andere studieparameters zijn type hematologische maligniteit, behandeling (type conditionering, type transplantatie), gebruik van medicatie (immunosuppressief geneesmiddel, antibiotica, enz), standaard laboratoriumbevindingen, graad van chemotherapie- of GVHD-geïnduceerde mucositis, opnameduur, mogelijk overlijden, leeftijd, geslacht, lichaamsgewicht, lengte, body mass index (BMI), lichaamssamenstelling, energie-uitgaven, toegepaste voedingstherapie (EN of PN).

Alle studieparameters zullen worden beoordeeld binnen 1-4 dagen na inclusie, tijdens de ziekenhuisopname.

Hoewel alle testen om malabsorptie te objectiveren in deze studie frequent gebruikt worden in de klinische praktijk bij andere patiëntengroepen, maken de studieprocedures geen deel uit van de dagelijkse klinische praktijk bij patiënten met hematologische maligniteiten;

- Fecale analyse
 - o Fecal volume, en fecale samenstelling van energie, vet, stikstof en % droog gewicht (door Near Infrared Spectroscopy (NIRs))
- Citrulline Generatietest
- Vier dagen gewogen voedseldagboek

Voedingsbeoordeling en een consult van een gespecialiseerde diëtist om de voedingsinname te beoordelen, maken deel uit van de standaardzorg voor patiënten met hematologische maligniteit. Gegevens verzameld tijdens deze procedures zullen in deze studie worden gebruikt.

Naast deze gegevens zullen ook de regelmatige laboratoriumuitslagen, de graad van chemotherapie- of GVHD-geïnduceerde mucositis, het lichaamsgewicht en de voedingstherapie (EN of PN) wekelijks verzameld worden tijdens de opname.

Zie voor een uitgebreide omschrijving hoofdstuk "8. Methods" van het onderzoeksprotocol.

Inschatting van belasting en risico

De risico's van deelname aan deze studie zijn verwaarloosbaar. Alle studieprocedures die in deze studie zijn opgenomen, maken deel uit van de standaard klinische zorg, bijvoorbeeld om malabsorptie te diagnosticeren bij andere patiëntengroepen. Hoewel deze tests niet vaak worden toegepast om malabsorptie te diagnosticeren bij patiënten met hematologische maligniteiten, worden deze tests in de klinische praktijk op grote schaal gebruikt, zonder dat er risico's aan verbonden zijn.

In een pilot studie van Van der Meij et al, van Amsterdam UMC, werd deze methode zonder problemen gebruikt bij patiënten met GVHD-geïnduceerde-mucositis.

Dit is onder andere te wijten aan het feit dat het op dit moment onbekend is in hoeverre chemotherapie- of GVHD-geïnduceerde mucositis geassocieerd zijn met malabsorptie en dat betrouwbare tests om darmstoornissen in een vroeg stadium op te sporen nog niet zijn uitgevoerd en gevalideerd bij patiënten die SCT ontvangen. Bovendien heeft tot nu toe geen enkele studie de correlatie onderzocht tussen fecaal volume en fecale darmabsorptie in deze patiëntengroep. De meeste artsen bevestigen malabsorptie niet eens met een geldige diagnostische test, maar starten een behandeling, meestal met PN. Dit leidt tot een voedingsbeleid waarbij te vaak gekozen wordt voor voeding buiten het maagdarmkanaal om, terwijl dit mogelijk goed werkt.

Het voordeel van deelname aan dit onderzoek is dat patiënten diagnostisch onderzoek ondergaan om de aanwezigheid van malabsorptie objectief vast te stellen. Zodra malabsorptie in onze studiepopulatie wordt vastgesteld, kan het dieetbeleid dienovereenkomstig worden aangepast.

Contactpersonen

Publiek

Amsterdam UMC

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Amsterdam UMC

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
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)

- Klinisch opgenomen volwassen patiënten met hematologische maligniteiten
- Lijden aan chemotherapie- of GVHD-geïnduceerde mucositis met diarree

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Niet in staat zijn om Nederlands of Engels te spreken, lezen of schrijven
- Zwangere of zogende vrouwen
- Gewicht <40 kg
- Comorbiditeiten waarbij malabsorptie verwacht kan worden (o.a. coeliakie, IBD, short bowel syndroom, exocriene pancreasinsufficiëntie)
- Veranderde anatomie van het maagdarmkanaal (o.a. darmsegmentresecties, stomata)
- Ernstige nierfunctiestoornis (kreatinineklaring < 25 ml/minuut), ernstige leverfunctiestoornis, ernstige metabole acidose of overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor N(2)-L-alanyl-L-glutamine.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	02-06-2022
Aantal proefpersonen:	45
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2021
Soort:	Eerste indiening
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	NL73473.029.20

Resultaten

Einddatum onderzoek:	01-10-2023
Datum resultaten gemeld:	03-12-2024

Datum eerste publicatie onderzoek

03-12-2024