

Gastroscoopische slokdarmpriktest in volwassen patiënten met eosinofiele oesofagitis: een pilot studie

Gepubliceerd: 23-09-2015 Laatst bijgewerkt: 15-05-2024

Een dieetbehandeling voor eosinofiele oesofagitis valt of staat bij het identificeren van de ziekte veroorzakende voedselallergenen. Helaas zijn de huidige allergietesten niet in staat het sensibilisatie patroon van EoE patiënten goed in kaart te...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42606

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EPT trial

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen
- Allergische aandoeningen

Synoniemen aandoening

allergische slokdarmontsteking, eosinofiele oesofagitis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Eosinofiele oesofagitis, In vitro sensibilisatie test, Pilot studie, slokdarmpriktest, studie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1) De zichtbare immuunreactie na intramucosale allergeen provocatie, die wordt uitgedrukt als wheal and flare (kwaddel en roodheid) reactie

2) De in vitro immuunreactie na allergeen provocatie in medium, uitgedrukt als histamine en tryptase productie

Secundaire uitkomstmaten

Metingen van de mucosale barrièrefunctie:

- Permeabiliteit van de slokdarm en het duodenum gemeten in vivo (elektrische weefsel impedantie spectroscopie - ETIS)

Klinische parameters:

- Vragenlijsten: Symptom-Based Activity Index EoE (EEsAI)
- Symptomen (dysfagie, voedselimpactie) (allergie vragenlijst)

Allergietesten:

- huidpriktest
- Serum IgE test (ImmunoCap)

Endoscopische kenmerken:

- Endoscopische tekenen
- Vertraagde immuunreactie, wheal and flare na 24 uur

Laboratoriumonderzoeken:

- Immunohistochemische analyses van bipten uit de slokdarm meting eosinofiele granulocyten en mestcellen in de slokdarmmucosa, gemeten als het maximum aantal eosinofiele per microscopisch 'high power field'.
- Serum biomarkers (totaal IgE, serum eosinofilie, IL-5, IL-13, eotaxin-3, eosinophil-derived neurotoxin)
- Lokale allergeen specifieke IgE productie, gemeten als percentage van IgE positieve cellen per slokdarm bipt
- Activatie van inflammatoire cytokines (histamine en tryptase)

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 diagnose wordt gesteld aan de hand van dit klinische beeld in combinatie met een histopathologisch inflammatoir beeld met infiltratie van eosinofiele granulocyten in de slokdarm. Indien deze ontsteking niet behandeld wordt kan de voortdurende ontsteking uiteindelijk leiden tot irreversibele slokdarmvernauwingen. Recentelijk is 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. Deze theorie wordt kracht bijgezet door eerdere studies waarin patiënten volledige ziekte remissie bereikten na de behandeling met een hypoallergeen dieet en waarna vervolgens de ontsteking direct terug kwam na herintroductie van de geëlimineerde voedselgroepen. De behandelingsmogelijkheden zijn momenteel beperkt tot topicale of systemische

corticosteroïden, dieetbehandeling 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.

Dieetbehandelingen waarbij voedselallergenen worden geëlimineerd zouden dus een goede lange termijn uitkomst te bieden, hetgeen wenselijk is omdat de meeste patiënten jonge volwassenen of kinderen zijn. Er zijn verschillende dieetbehandelingen mogelijk: elementair dieet (uit aminozuren opgebouwde hypoallergene drinkvoeding), eliminatie diëten samengesteld aan de hand van allergietesten of empirische eliminatie diëten waarbij de zes meest voorkomende voedselallergenen worden vermeden (o.a. melk, soja, ei, tarwe, pinda's en noten, en schaaldieren/vis).

Elementaire diëten zijn zeer effectief gebleken voor de behandeling van EoE. Maar door de eentonige smaak, wat compliantie moeilijk maakt, en de extreem hoge kosten, die vaak niet worden vergoed door de zorgverzekeraar, is deze behandeling niet geschikt voor grote groepen patiënten. Empirische eliminatie diëten zijn effectief gebleken in zo'n 70% van patiënten, desalniettemin is dit een zeer breed dieet waarbij veel producten voor langere tijd vermeden moeten worden. Diëten die samengesteld worden aan de hand van allergietesten laten helaas teleurstellende resultaten zien. Voor alle dieetbehandelingen zijn veel gastroscopieën nodig om het effect van het dieet en de herintroductie van de voedselgroepen na het dieet te monitoren. Dit is niet alleen zeer belastend voor de patiënten maar ook voor de kosten van de gezondheidszorg.

Doel van het onderzoek

Een dieetbehandeling voor eosinofiele oesofagitis valt of staat bij het identificeren van de ziekte veroorzakende voedselallergenen. Helaas zijn de huidige allergietesten niet in staat het sensibilisatie patroon van EoE patiënten goed in kaart te brengen. Dit zou mogelijkerwijs kunnen komen doordat de allergische reactie die ten grondslag ligt aan de slokdarmontsteking alleen lokaal in de slokdarm plaatsvindt. Hierdoor zouden allergietesten in het bloed of op de huid deze lokale reactie niet kunnen detecteren. Deze hypothese wordt ondersteund door recentelijk verschenen onderzoek waarin wordt aangetoond dat er IgE producerende B cellen en een verhoogd aantal IgE dragende mestcellen aanwezig zijn in de slokdarmmucosa van patiënten met EoE. Bovendien is het bekend dat de mucosale barrièrefunctie van patiënten met EoE is verminderd en dat de mucosa zeer permeabel is voor moleculen ter grootte van voedselallergenen. Dit kan de presentatie van allergenen aan antigeen presenterende cellen stimuleren, waardoor de beperkte lokale ontsteking ontstaat.

De meeste EoE patiënten hebben atopische co-morbiditeit en de meesten zijn gesensibiliseerd voor meerdere voedselallergenen. Bij andere atopische ziektes zoals astma en allergische rhinitis is er eveneens sprake van een lokale immuun activatie. Door nasale provocatie met huisstofmijt werd bijvoorbeeld bij

allergische rhinitis lokaal geproduceerd IgE gevonden in nasaal secreet, terwijl serum IgE testen negatief bleven voor dezelfde allergenen. Vergelijkbare provocatietesten worden toegepast bij andere atopische ziektebeelden maar nooit eerder werd deze vorm van diagnostiek toegepast in de slokdarm.

Concluderend denken wij dat de allergische slokdarmontsteking wordt veroorzaakt door een lokale immuunreactie en dat alleen allergietesten die zich richten op deze lokale immuunrespons het sensibilisatie patroon van EoE patiënten goed in kaart kan brengen. Daarom willen wij graag een slokdarm prik test ontwikkelen, een allergietest waarbij slokdarm weefsel endoscopisch wordt blootgesteld aan verschillende allergenen. Met dit onderzoek hopen we een veilige en betrouwbare test te kunnen ontwikkelen. Aan de hand van de uitslagen van deze lokale allergietest zou dan in de toekomst eventueel een patiënt specifiek dieet kunnen worden samengesteld.

Daarnaast willen wij een allergietest ontwikkelen waarbij slokdarmweefsel in vitro wordt blootgesteld aan verschillende allergenen. Doormiddel van in vitro testen is het mogelijk om sensibilisatie patronen voor meerdere allergenen te testen na de gastroscopische procedure.

Onderzoeksopzet

Prospectieve diagnostische pilot studie

Inschatting van belasting en risico

Om deel te nemen aan dit onderzoek moeten patiënten hun ontstekingsremmende medicatie moeten gedurende de studie periode, dit kan zorgen voor een toename van klachten en ontsteking in de slokdarm. Hoewel wij dit niet zullen verwachten aangezien de geïncludeerde patiënten voorafgaand aan dit onderzoek gedurende vier weken een dieetbehandeling hebben ondergaan. Patiënten zullen in het kader van de dieetbehandeling sowieso een gastroscopie moeten ondergaan om het effect van het dieet te evalueren. Zij zullen dus niet aan extra gastroscopische risico's worden blootgesteld. Patiënten ondergaan maximaal twee en gezonde vrijwilligers ondergaan maximaal één gastroscopie. Het risico van de verrichte procedures is gelegen in het risico van de sedatie en op complicaties bij het nemen van bipten tijdens de gastroscopie, namelijk bloeding en perforatie. De weefselimpedantiemeting geeft geen verhoogde kans complicaties.

Gastroscopieën worden zeer veel uitgevoerd in het AMC, en behoren tot de standaardprocedures bij patiënten met EoE. Bipten worden regelmatig genomen tijdens een gastroscopie. Een zeldzame maar potentieel ernstige complicatie is een perforatie. Meestal kan deze expectatief of endoscopisch behandeld worden, maar in enkele gevallen moet de perforatie chirurgisch hersteld worden. Een ander risico bij een gastroscopie is een bloeding. Deze milde complicatie behoeft meestal geen behandeling, maar kan zo nodig direct endoscopisch behandeld worden. De dosering van de sedatie die wordt toegepast is over het

algemeen laag waardoor de kans op irreversibele complicaties laag is. Sedatie gerelateerde complicaties zijn cardiorespiratoire risico's zoals hypoventilatie of een verlaagde hartslag. Daarom wordt tijdens het onderzoek via een monitor de hartfrequentie en serumzuurstofspiegel gemeten.

Bij de allergietesten op de huid kan een lokale irritatie van de huid voorkomen, dit heeft meestal het formaat van een muggenbult en kan enkele dagen jeuken. Een heftige allergische reactie van het gehele lichaam als reactie op de huidpriktest en de slokdarmpriktest, een allergische of anafylactische shock, is zeer zeldzaam. Dit komt omdat slechts een minimale hoeveelheid allergeen wordt gebruikt en omdat dit soort reacties zeldzaam is bij patiënten met allergische slokdarmontsteking. Indien patiënten na de huidtest of slokdarmtest last krijgen van niezen, jeuk in de ogen, kortademigheid of andere klachten wordt dat direct gemeld aan de arts-onderzoeker. Een anafylactische reactie dient direct behandeld te worden aangezien het risico bestaat dat de luchtwegen ernstig vernauwen. De behandeling bestaat uit intraveneuze toediening van adrenaline.

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)

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
- Macroscopisch het beeld van ziekte remissie of slechts milde endoscopische afwijkingen na vier weken behandeling met een elementair of eliminatie dieet
- Ondertekend informed consent
- Leeftijd 18 * 75 jaar; Gezonde vrijwilligers:
- Ondertekend informed consent
- Leeftijd 18 * 75 jaar
- Geen bekende allergieën
- Geen bekende slokdarmafwijkingen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten:

- Niet kunnen staken van topicale corticosteroiden
- Niet kunnen staken van beta-blokkers of ACE-inhibitors
- Gebruik van systemische corticosteroiden, anti-histaminica, leukotriëen inhibitors, of monoclonale antilichamen, in de maand voorafgaand aan de studie
- Voorgeschiedenis van peptisch ulcus, gastro-oesofagiale refluxziekte of andere oorzaken van oesofagiale eosinofilie
- Voorgeschiedenis van Barrett oesofagus
- Voorgeschiedenis van kanker in het maag-darmkanaal
- Voorgeschiedenis van operatie in het maag-darmkanaal (behalve appendectomie)
- ASA klasse III, IV of V
- Voorgeschiedenis van anafylaxie
- Voorgeschiedenis van heftige reacties op eerder allergie testen; Gezonde vrijwilligers
- Niet kunnen staken van Beta-blokkers of ACE-remmers
- Gebruik van systemische corticosteroiden, leukotriëen inhibitors, of monoclonale antilichamen, in de maand voorafgaand aan de studie
- Gebruik van anticoagulantia tijdens deelname aan de studie
- Voorgeschiedenis van atopische aandoeningen, huidaandoeningen of systemische ziekten

- Voorgeschiedenis van peptisch ulcus, gastro-oesofagiale refluxziekte of andere oorzaken van oesofagiale eosinofilie
- Voorgeschiedenis van kanker in het maag-darmkanaal
- Voorgeschiedenis van een Barrett slokdarm
- Voorgeschiedenis van operatie in het maag-darmkanaal (behalve appendectomie)
- ASA klasse III, IV of V
- Voorgeschiedenis van anafylaxie
- Voorgeschiedenis van heftige reacties op eerder allergie testen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-01-2016
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2015
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

ID: 26684

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL54305.018.15
OMON	NL-OMON26684