

Het beïnvloeden van het microbioom van patiënten met Barrett's oesofagus door middel van Lactobacillus casei Shirota.

Gepubliceerd: 27-03-2017 Laatst bijgewerkt: 15-05-2024

Primair:Onderzoeken of LcS de slokdarm van BE patiënten kan koloniseren.Onderzoeken van het effect van LcS kolonisatie op de Gr+(uitgezonderd LcS)/Gr- bacteriële ratio van de slokdarm.Secundair:Kwantificeren van de hoeveelheid van specifieke...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43164

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Yakult

Aandoening

- Maagdarmselselaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Barrett's slokdarm

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Yakult Nederland B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Barrett's slokdarm, Lactobaccillus casei Shirota, Microbioom, Yakult

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Aantal LcS bacteriën (16S rDNA analysis)
2. Bacteriële Gr+/Gr- ratio in de oesofagus (zowel in BE als in plaveiselepitheel) (16S rDNA analysis van de flora in de slokdarm (met en zonder LcS)).

Secundaire uitkomstmaten

3. Aantal pathogene bacteriën i.e. Campylobactor spp, Veilonella spp, Neisserria spp (16S rDNA sequencebased metagenomic analysis).
4. Immunologische respons door de verandering in het microbioom (Micro-array based analysis naar de expressie profielen van immuunrespons genen).
5. Aanwezigheid van inflammatie (endoscopische observatie).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Barrett's oesofagus (BE) is een premaligne aandoening, waarbij het normale plaveiselepitheel van de slokdarm vervangen is door intestinaal epitheel. BE is de belangrijkste risicofactor voor het ontwikkelen van adenocarcinoom van de slokdarm (EAC). De overlevingskansen voor slokdarmcarcinoom zijn laag; een vijfjaar overleving van 25% voor niet-metastatische ziekte, en een tweejaar overleving van 9% voor metastatische ziekte.

De belangrijkste risicofactor voor BE is gastro-intestinale reflux ziekte (GERD). Verondersteld wordt dat een afwijkende chronische immuunreactie in BE leidt tot inductie van dysplasie en uiteindelijke EAC. Door middel van het vergelijken van het microbioom van gezonde personen, GERD patiënten en BE patiënten, werd gezien dat BE geassocieerd is met een microbioom dat meer gramnegatieve bacteriën bevat in vergelijking met gezonde personen en GERD

patiënten. In tegenstelling tot grampositieve bacteriën bevatten de celwanden van gramnegatieven grote aantallen van lipopolysachariden (LPS), LPS molecules are sterke stimulators van de Th2 immuun respons. Deze toegenomen hoeveelheid gramnegatieven leidt tot de hypothese dat er een bijdrage van deze gramnegatieven aan de chronische immuun activatie in BE kan zijn door het activeren van de LPS/TLR4/NF- κ B pathway.

Herstellen van de Gr⁺/Gr⁻ ratio door middel van Lactobacillus casei Shirota (LcS) zou de activatie van de pro-inflammatoire pathway tegen kunnen gaan en zo het risico op neoplastische progressie kunnen verminderen. Eerdere studies met Lcs suggereerden dat de LcS bacterie het milieu in de slokdarm zou kunnen beïnvloeden.

Doel van het onderzoek

Primair:

Onderzoeken of LcS de slokdarm van BE patiënten kan koloniseren.

Onderzoeken van het effect van LcS kolonisatie op de Gr⁺ (uitgezonderd LcS)/Gr⁻ bacteriële ratio van de slokdarm.

Secundair:

Kwantificeren van de hoeveelheid van specifieke pathogene bacteriën

Onderzoeken van het effect van het herstellen van de Gr⁺/Gr⁻ ratio op de Th1/Th2 respons en geassocieerde cytokinen.

Onderzoeken van de verandering in het klinische eindpunt inflammatie bij endoscopie.

Onderzoeksopzet

De studie is een single-arm, interventionele pilot studie, welke de mogelijkheid om het microbioom van de slokdarm te veranderen door het innemen van een LcS bevattende melkdrank, onderzoekt bij patiënten met BE in het surveillance programma van het RadboudUMC.

De behandelend arts zal de studie introduceren, en de daadwerkelijke inclusie zal worden uitgevoerd door de arts-onderzoeker, welke de patiënt tevens meer informatie zal geven. Informed consent wordt getekend in het bijzijn van de arts-onderzoeker.

Op baseline (dag 0) zullen patiënten een endoscopie met bipten ondergaan.

Naast bipten die nodig zijn voor histologische evaluatie als 'standard care', worden er extra bipten genomen voor studie doeleinden.

Vervolgens begint de interventieperiode van 4 weken (dag 1-28). Patiënten dienen 2 65ml flesjes Yakult per dag te drinken, Yakult is een melkdrank dat minstens $6,5 \times 10^9$ LcS bacteriën bevat. Gedurende deze interventie periode mogen patiënten geen andere probiotica producten innemen. Patiënten worden geëxcludeerd wanneer ze antibiotica nodig hebben gedurende de studie. De interventie periode duurt tot de laatste avond voorafgaand aan de tweede

endoscopie.

Na de interventie (dag 29) zullen alle patiënten nogmaals een endoscopie met collectie van bipten ondergaan (6 van BE, 6 van plaveiselepitheel).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen 2 flesjes van een Lactobacillus casei Shirota bevattende drank (Yakult) drinken, voor een periode van 4 weken.

Inschatting van belasting en risico

De risico's bij deelname aan het onderzoek zijn minimaal/verwaarloosbaar.

Patiënten die deelnemen zullen twee endoscopiën met bipten ondergaan. De eerste endoscopie maakt deel uit van het routine surveillance programma (standard care). Er zullen extra bipten worden afgenomen voor studie doeleinden, dit zal de procedure met vijf minuten verlengen. Het nemen van bipten wordt geassocieerd met een zeer laag risico op bloeding of perforatie. Echter het risico van het nemen van additionele bipten is slecht minimaal verhoogd.

De tweede endoscopie is geen standard care. Echter het risico van een endoscopie is extreem laag. Complicaties zijn zeldzaam (1-2 : 1000 patiënten). De meest voorkomende klacht na een endoscopie is een zere keel. Ernstige complicaties zoals een gastro-intestinale bloeding en perforatie zijn zeer zeldzaam (0.1% en 0.0001%, respectievelijk).

Tijdens de interventieperiode, wordt Yakult toegevoegd aan het dieet van de patiënten. Yakult is commercieel verkrijgbaar sinds 1994 in Nederland, geen bijwerkingen zijn er gerapporteerd bij inname van dit product door gezonde personen. Verder is er geen melding van complicaties van de consumptie van Yakult bij BE patiënten. Aangezien zowel Yakult consumptie als BE veelvoorkomend zijn in de Westerse samenleving, is het veilig om aan te nemen dat het naar alle waarschijnlijkheid al gemeld zou zijn, wanneer een dergelijke bijwerking zou bestaan.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525 GA

NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
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)

Leeftijd > 18
Histopathologisch bewijs van Barrett's slokdarm zonder dysplasie
Lengte Barrett segment >2 cm (C2Mx)
Getekend informed consent)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Gebruik van probiotica binnen 3 maanden voor baseline.
Gebruik van antibiotica binnen 2 maanden voor baseline.
Infectie van de mondholte.
Oesofagitis volgens de Los Angeles classificatie (graad A - D).
Immuungecompromiteerde patiënten; Hiv-infectie, systemische immuun suppressie therapie.
Patiënten met diabetes mellitus.

Oesofagus/maagchirurgie in voorgeschiedenis, die de oesofagus anatomie heeft veranderd.
Coëxistente slokdarmaandoening (varices).
Patiënten met bloedingsstoornissen.
Andere omstandigheden waarbij gastroscopie gecontra-indiceerd is.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Preventie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 18-04-2017

Aantal proefpersonen: 20

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-03-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 25973

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL59072.091.16
OMON	NL-OMON25973