

Effect van toevoeging van een elementair voedingssupplement aan een eliminatiedieet op de oesofageale inflammatie bij volwassen eosinofiele oesofagitis patiënten: een gerandomiseerde gecontroleerde studie

Gepubliceerd: 10-10-2017 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Onderzoeken of toevoeging van een elementair voedingssupplementen aan het FFED effectiever is dan alleen het standaard FFED bij het verminderen van eosinofiele ontsteking in de slokdarm (gemeten als vermindering in het absoluut aantal eosinofielen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48882

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SET

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen
- Allergische aandoeningen

Synoniemen aandoening

allergische oesofagitis, Idiopatische eosinofiele oesofagitis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Maag- Darm- en Levergeneeskunde

Overige ondersteuning: Nutricia, Nutricia Research

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Elementair supplement, Eliminatie dieet, Eosinofiele oesofagitis, Oesofageale inflammatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verschil in het aantal eosinofiele granulocyten in de slokdarmmucosa, gemeten als het maximaal aantal eosinofielen per HPF. Respons wordt gedefinieerd als compleet wanneer het absoluut aantal eosinofielen granulocyten per HPF is verminderd naar <10 eosinofielen per HPF.

De biopten worden genomen vanuit het middelste en proximale deel van de slokdarm

Secundaire uitkomstmaten

Klinische/ endoscopische parameters:

- Vragenlijsten:

o Acceptatie van en adherentie aan het dieet door de patiënt zal worden geëvalueerd door middel van een afspraak met de diëtiste na 2 en 4 weken. De haalbaarheid van het dieet zal gemeten worden aan de hand van een Likert score.

o Symptomen (Reflux Disease Questionnaire (RDQ), and Straumann Dysphagia Index (SDI)) (baseline en na het dieet)

o Kwaliteit van leven (EoE-QoL-A) (baseline en na het dieet)

o Endoscopische kenmerken (EREFS)

- Nutritional monitoring:

o Body Mass Index (BMI) om gewichtsverlies te monitoren

o Intake van voeding zal bij baseline en na 6 weken worden bijgehouden door middel van een 3-daags voedingsdagboek.

Laboratorium onderzoeken:

- Bepalen van genen die betrokken zijn bij de oesofageale inflammatie en barrièrefunctie (IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL10, IL12, IL-13, IL-15, Thymic)

Stromal Lymphopoietin (TSLP), Eotaxin (CCL26), desmoglein-1 (DSG1) and filaggrin (FLG))

- Immunohistochemische analyse van slokdarm weefsel voor de expressie en lokalisatie van eiwitten die betrokken zijn bij de barrièrefunctie.

- Transcriptioneel analyse: microarray of focused qPCR. Genen die worden geanalyseerd zijn:

o Markers van ziekteactiviteit (IL-5, IL-13, eotaxin-3, TSLP)

o Eiwitten die betrokken zijn bij de barrièrefunctie (filaggrin, desmoglein)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Eosinofiele oesofagitis (EoE) is een chronische immuun gemedieerde aandoening van de slokdarm die uitgelokt wordt door voeding. Voedselallergenen dringen de slokdarmmucosa binnen, waarna het immuunsysteem wordt geactiveerd en een eosinofiele ontstekingsreactie ontstaat. Het klinisch beeld bestaat uit klachten van dysfagie en voedselimpactie. Histologisch kenmerkt de ziekte zich door infiltratie van eosinofiele granulocyten in het slokdarmslijmvlies.

De kwaliteit van leven van patiënten met eosinofiele oesofagitis waarbij de reguliere behandelingsmogelijkheden afdoende zijn is significant verminderd. Het aantal nieuwe patiënten met deze ziekte is de afgelopen jaren sterk toegenomen, wat maakt dat adequate therapie van steeds groter belang wordt.

De behandelingsmogelijkheden zijn momenteel beperkt tot topicale of systemische corticosteroïden en herhaalde endoscopische dilataties. Het gebruik van corticosteroïden gaat gepaard met bijwerkingen die langdurige behandelingen ongewenst maken. Daarnaast zijn dilataties pijnlijk en bestaat er een risico op perforatie. Beiden therapeutische opties behandelen niet de onderliggende ontsteking, waardoor de klachten terugkeren. Dieetbehandeling lijkt een veelbelovende niet-medicamenteuze behandelingsmogelijkheid. Echter doet deze vorm van therapie een groot beroep op het aanpassingsvermogen van de patiënt, wat maakt dat adherentie aan het dieet soms lastig is.

Hoewel de pathofysiologie van eosinofiele oesofagitis nog niet geheel is opgehelderd, lijken voedselallergenen een belangrijke rol te spelen. Dit wordt onder andere bevestigd doordat de ziekte succesvol behandeld kan worden door de eliminatie van voedselallergenen. Studies waarbij gebruik wordt gemaakt van het brede *Six Food Elimination Diet* (exclusie van melk, soja, ei, tarwe, pinda's/noten en schaaldieren/vis) hebben een klinische en histologische respons aangetoond bij 73 * 94 % van de patiënten. Het Four Food Elimination Diet (FFED) waarbij de voedselgroepen melk, tarwe, soja en ei worden geweerd uit de voeding is ook bewezen effectief in het verminderen van de eosinofiele inflammatie bij zowel volwassenen (54 %) als kinderen (71 %). Het elementair dieet waarbij alle voedselallergenen uit het voedsel worden geweerd door het gebruik van hypoallergene drinkvoeding is ook zeer effectief. Bij zowel kinderen als volwassenen werd bij 94 % van de patiënten een histologisch respons gezien.

Een groot nadeel van de huidige dieetbehandelingen is het feit dat onbekend blijft voor welke specifieke voedselallergenen de patiënt gevoelig is. De huidige allergie testen zijn onvoldoende specifiek en sensitief voor het identificeren van de EoE specifieke voedselallergenen. Het uiteindelijke doel betreft het elimineren van patiënt specifieke voedselallergenen. Dit is dan ook de reden dat bij het empirisch eliminatie dieet (Six Food Elimination Diet of Four Food elimination diet) gestart wordt met uitgebreide eliminatie, waarna stap voor stap herintroductie van de voedselgroepen plaatsvindt. Na iedere herintroductie volgt een gastroscopie. Dit proces neemt enkele maanden in beslag en doet een groot beroep op het aanpassingsvermogen van de patiënt. Dit

maakt dan ook dat, zeker in het begin, er een significant risico is op onvoldoende intake of het maken van dieetfouten. Om voldoende voedselinname te bewerkstelligen kan toevoeging van een elementair voedingssupplement nuttig zijn. Tevens kunnen etiketten op voedingsmiddelen onduidelijke informatie bevatten, wat kan resulteren in contaminatie van voeding met voedselallergenen. Daarnaast is kant-en-klare drinkvoeding in sommige situaties een meer voor de hand liggende keuze dan het consumeren van een maaltijd waarvan onduidelijkheid bestaat over de samenstelling en al dan niet aanwezigheid van voedselallergenen.

Recent hebben wij aangetoond dat een nieuw ontwikkeld elementair voedingssupplement in de vorm van hypoallergene drinkvoeding, de meeste eosinofiele oesofagitis patiënten binnen vier weken in klinische remissie brengt. Dit maakt een elementair voedingssupplement dan ook een potentieel geschikte dieetbehandeling. Naast dat met deze hypoallergene drinkvoeding voedselallergenen worden vermeden zijn er aanwijzingen dat de elementaire formule zelf ook anti-inflammatoire eigenschappen bevat. In de literatuur is tevens aangetoond dat een elementair dieet de ontsteking vermindert bij patiënten met de ziekte van Crohn (niet-allergische inflammatoire darmziekte). Het exacte mechanisme dat hieraan ten grondslag ligt is tot op heden nog onduidelijk. In de literatuur wordt beschreven dat sommige aminozuren (glycine, histidine en cysteïne) anti-inflammatoire effecten hebben en dat het elementaire dieet de productie van pro-inflammatoire cytokinen vermindert (zoals IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, GM-CSF en TNFα) bij patiënten met de ziekte van Crohn. In een andere studie wordt beschreven dat cysteïne en histidine een anti-inflammatoir effect hebben op menselijke monocyten/macrofagen. Daarnaast bevatten bepaalde voedingsstoffen uit het elementair voedingssupplement anti-inflammatoire eigenschappen, wat tevens het anti-inflammatoire effect van het elementaire voedingssupplement bevordert.

Tegenwoordig is er steeds meer consensus over de belangrijke rol van voeding en voedingsstoffen bij het behoud of het verstoren van de mucosale integriteit en het ontstekingsproces. Dit kan worden verklaard door:

1. Lokale effecten op de epitheliale integriteit. Vitamine A speelt een essentiële rol in de differentiatie van cellen die een belangrijke rol spelen bij de mucosale barrière. Ook zink en ijzer vormen belangrijke factoren voor het behoud van epitheliale tight-junctions in het maag-darm kanaal.
2. Systemische effecten op het immuunsysteem via micronutriënten. Volgens zeer strikte criteria worden immunomodulerende eigenschappen van verschillende voedingsstoffen (koper, folaat, ijzer, selenium, vitamine A, B6, B12, C, D en zink) erkend.
3. Long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) zijn bekend vanwege hun immunomodulerende eigenschappen.

De potentieel anti-inflammatoire werking van het elementair voedingssupplement zou kunnen bijdragen aan het effect van een empirisch eliminatiedieet. Dit

maakt deze combinatie in theorie dan ook een ideale dieetbehandeling.

In het protocol zouden wij graag het effect van toevoeging van de speciaal ontwikkelde hypoallergene drinkvoeding aan het reeds effectief bewezen Four Food Elimination Diet (FFED) willen evalueren. Hoofdzakelijk zal de mate van histologische en endoscopische oesofagiale inflammatie gedurende FFED ten opzichte van FFED met toevoeging van de elementaire formule worden vergeleken. Daarnaast zal in beiden groepen het gewicht, aanwezigheid van klinische klachten en kwaliteit van leven door middel van vragenlijsten worden gemonitord en geëvalueerd.

Doel van het onderzoek

Onderzoeken of toevoeging van een elementair voedingssupplementen aan het FFED effectiever is dan alleen het standaard FFED bij het verminderen van eosinofiele ontsteking in de slokdarm (gemeten als vermindering in het absoluut aantal eosinofielen granulocyten).

Onderzoeksopzet

Prospectieve gerandomiseerde gecontroleerde studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Standaard eliminatie dieet of eliminatie dieet met toevoeging van een elementair voedingssupplement.

Inschatting van belasting en risico

De belasting van deelname aan de studie is beperkt tot een extra bezoek aan het ziekenhuis en het invullen van vragenlijsten. Het eliminatie dieet is een geaccepteerde behandeling voor EoE. Om iedere dieetstap te evalueren wordt er standaard een gastroscopie uitgevoerd. Er zijn geen extra risico's verbonden aan de toevoeging van een elementair voedingssupplement.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Meibergdreef 9
Amsterdam 1100DD

NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Meibergdreef 9
Amsterdam 1100DD
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)

- Actieve EoE bij aanvang/screening: bevestigd middels histopathologische analyse (aanwezigheid van > 15 eosinofiele granulocyten per microscopisch "High Power Field" (hpf) in bipten genomen vanuit de mid- of proximale oesofagus voor de start van iedere behandeling
- Momenteel klachten van dysfagie
- Ondertekend informed consent
- Leeftijd boven de 18 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten:

- Niet in staat zijn de topicale corticosteroïden te staken
- Gebruik van systemische corticosteroïden, leukotrieen inhibitors of monoclonale antilichamen in de maand voorafgaand aan de studie

- Gebruik van anticoagulantia tijdens deelname aan de studie
- Voorgeschiedenis van kanker in het maag-darmkanaal
- Voorgeschiedenis van een operatie in het maag-darmkanaal
- ASA klasse IV of V

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-11-2017
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2019
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

ID: 24372

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL62715.018.17
OMON	NL-OMON24372