
SOP
(Standard Operating Procedure)
EOSTIM

Innledning

Eosinofil øsofagitt (EoE) er en kronisk inflammatorisk tilstand av slimhinnen i spiserøret, karakterisert av eosinofil inflammasjon. Det er spesielt bekymringsverdig at dette kan progrediere til fibrostenotiske lesjoner i spiserøret, som over tid kan kreve ballongdilatasjon.

Det er en stor og uønsket variasjon av terapeutisk behandling mellom forskjellige barne- og ungdomsklinikker i Norge.

Målet for prosjektet er

1. standardisere og redusere tidsbruk ved ernæringsutprøving
2. redusere behovet for gjentatte endoskopier
3. identifisere non-invasive metoder for behandlingsoppfølging

PhD kandidat Eirik Volckmar Kaasa (HUS) vil føle opp databasen og ha daglig oppfølging av rekruttering og randomisering av pasienter.

Prosjektet er initiert og ledet ved Oslo Universitetssykehus (OUS) ved Pediatrisk forskningsinstitutt. Prof. Ketil Størdal er prosjektleder.

Prosjektet er et samarbeid med Haukeland Universitetssykehus (HUS) i Bergen. Ass.prof. Erling Tjora og PhD Anders B. Mjelle skrev den nåværende norske veilederen for EoE. De vil bidra med planlegging av studien, rekruttering av pasienter og rapportering og tolke resultater.

Følgende liste av alle involverte personer/lokale representanter ved sykehus i Norge:

Navn	Sykehus
Ketil Størdal	OUS
Eirik Volckmar Kaasa	HUS
Erling Tjora	HUS
Anders B. Mjelle	HUS
Charlotte Brun	OUS
Christine Olbjørn	AHUS
Dag Tveitnes	SUS
Anders Lindgren	St.Olavs

Niklas Stabell

UNN

Emma Løvlund

Østfold Kalnes

Svend Andersen

SiV

Hans Kristian Holm

Innlandet-Lillehammer

1.0 Inklusjonsprosedyrer

1.1 Identifisering av aktuelle pasienter

Utføres av: Lokal lege med pasientansvar på inkluderende sykehus

Inklusjonskriterier:

Pasienter <18 år og minst én av følgende

1. Pasienter med svært sterk mistanke om EoE ut fra endoskopiske funn
2. Pasienter med histologisk bekreftet EoE (≥ 15 eosinofile granulocytter pr. high-power field i en biopsi)
3. Pasienter med kjent EoE

Eksklusjonskriterier:

Pasienter der man ikke kan gjennomføre undersøkelser eller diettmodifikasjon

1. Stor språkbarriere (behov for tolk)
2. Annen betydelig sykdom hvor det er vanskelig med endoskopisk oppfølging/relativ kontraindikasjon mot generell anestesi, f.eks. alvorlig hjerte- og lungesykdom
3. Kontraindikasjoner mot diettmodifikasjon

Det vil antagelig være tre forskjellige kategorier med pasienter som er aktuell for inklusjon:

1. Nye pasienter som får diagnosen EoE uten at de tidligere har gjort noen kostintervensjon (spiser normal kost)
 - a. Disse går rett inn i flytskjema fra start
2. Nye pasienter som får diagnose EoE, men de har allerede en kostmodifikasjon grunnet matvareallergi/intoleranse
 - a. Disse må man i så fall justere på diettintervensjonen ut ifra diettrestriksjonen de allerede følger, men bør fortsatt prøve ut PPI-behandling som start.
3. Kjent EoE, som allerede behandles spesifikt mot EoE (diett/steroider)
 - a. Disse er aktuelle slik at vi får flere prøver av pasienter med/uten inflammasjon

Ved sterk klinisk mistanke om EoE, bør vi gjøre undersøkelser før eller i forbindelse med endoskopisk undersøkelse. For øvrig gjøres disse undersøkelsene så snart som mulig etter at diagnosen er histologisk bekreftet.

1.2. Diagnostisk endoskopi

1. Endoskopi gjennomføres i narkose
2. Det lages prøvepakker hvor alt er inkludert for ett besøk. Se kapittel (Prøvetaking).
3. Beskrives makroskopisk etter EoE endoskopisk referance score (EREFS)
4. Det tas prøver som planlagt – se utfyllende informasjon lenger ned.
 1. Børsteprøve
 2. Biopsi fra spiserør:
 - a. To distalt og to proksimalt til lokal avdeling for patologi (det må avtales med lokal patologisk avdeling mtp vurdering for både PEC/MEC. Se kapittel 3. (Prøvetaking)

b. Én distalt og én proksimalt til biobank

3. Blodprøver
4. Avføringsprøve
5. Alle aktuelle pasienter/foresatte vil få link til skriftlig informasjon og samtykkeskjema. Det skal også gis muntlig informasjon om studien.
 1. <16 år: Begge foreldre må samtykke
 2. ≥16 år: Pasient må samtykke
6. Ved klinisk mistanke om EoE og alle prøver tatt, startes esomeprazol 1mg/kg x2 (maks 40 mg x 2)
7. Det er viktig med compliance til medisiner/diettutprøving. Hvis ikke, bør oppfølgende endoskopier utsettes.

1.3 Rutine ved inklusjon

Utføres av: Lokal lege med pasientansvar på inkluderende sykehus

Når pasienten har oppfylt kriterier og samtykkeerklæring er underskrevet, kan man inkludere pasienten i studien og følge studieprotokoll videre. Forsikre om at alle prøver som skal tas ved diagnostetidspunkt er tatt. Se kapittel 3. (Prøvetaking)

Ny endoskopi settes opp 8-12 uker etter diagnostisk endoskopi.

Hvis pasient/foreldre takker nei eller ikke er aktuell til å delta i studien av annen grunn: Registrer dato, pasientens alder og kjønn, samt årsak (eget Nettskjema for eksklusjon fra studien).

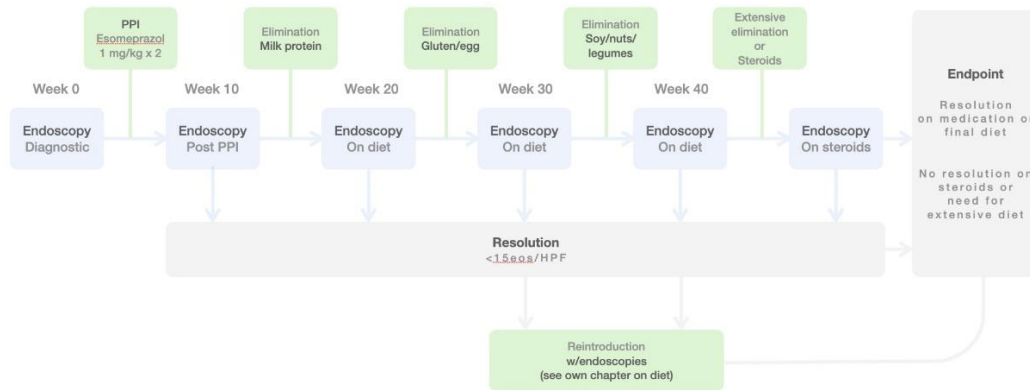
Pasient/foresatte skal fylle inn samtykkeskjema via link til eget nettskjema.

Det er også egen link til nettskjema for quality of life og symptomscore skjema. Pass på at det velges riktig skjema basert på pasientens alder.

Når man har svar på alle prøver (pH-måling, blodprøver og biopsi), kan lokal lege fylle ut inklusjonsskjema via link til eget nettskjema.

2.0 Flytskjema over studien og oversikt over prøvetaking på forskjellige tidspunkt

2.1 Flytskjema



2.2 Registrering/prøvetakingsplan

	Sample/test	Week 0 Diagnosis	Following weeks Follow up and discharge
L O C A L	Allergy work-up ¹	X	
	24h pH monitoring ²	X	
	LPK + diff	X	X
	Height + weight	X	X
Q N R	Ped EoE Symptom score	X	X
	PedsQL score	X	X
B I O B A N K	Serum	X	X
	EDTA	X	X
	Stool	X	X
	Esophageal biopsies ³	X	X
	Esophageal cytology brush	X	X

¹ Total IgE and specific IgE measurement (blood) for milk, egg, wheat, soy, nuts, seafood/fish. Additional test based on individual history.

² pH-monitoring without ongoing PPI (within 12 months of inclusion).

³ A minimum of six biopsies (three distal/three proximal, including two samples for biobank)

Vi bruker Tjeneste for Sensitive Data (TSD) til lagring av data. Data skal registreres online via Nettskjema, som sender ferdigregistrert skjema direkte til TSD

3.0 Prøvetaking

Vi beskriver her hvilke prøver som skal tas og hvordan de skal behandles.

Ved hvert besøk gis det et nytt donor-ID. I et Excel-skjema spesifikt for hvert sykehus skal det fylles ut personnummer og dato slik at vi knytter korrekt pasient til hvert donor-ID.

Det følger med ferdig utfylte klistrelapper til alle prøveglass som skal til biobank. Det er markert med donor-ID og hvilket materiale. Pass på at man klistrer riktig lapp på de forskjellige glassene.

3.1 Endoskopisk øsofageal børsteprøve

NB! Dette gjøres før biopsiene.

Det tas 2 børsteprøver; en fra distale del og en fra proksimale del av øsofagus.


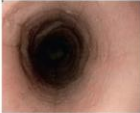
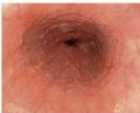
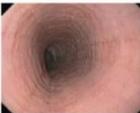
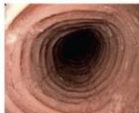
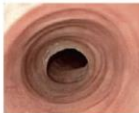



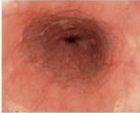
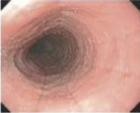
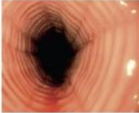


Børsten dras 3-4 ganger over slimhinnen og trekkes ut. Deretter klippes børsten av ca. 5 cm fra tuppen og legges i et tomt 0.5 ml Matrix™-rør (VWR art. nr. 479-2038).

Fryses til -80 °C og lagres før transport til sentral biobank.

3.2 Endoskopisk øsofageal biopsi

Det skal tas øsofageale biopsier ved alle endoskopiske undersøkelser: tre biopsier fra distale del og tre fra proksimale del.

Beskrives makroskopisk ved bruk av EoE endoscopic reference score (EREFS):

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Edema (loss of vascular markings) <ul style="list-style-type: none">• Grade 0: Distinct vascularity• Grade 1: Absent or decreased				
Rings (trachealization) <ul style="list-style-type: none">• Grade 0: None• Grade 1: Mild (ridges)• Grade 2: Moderate (distinct rings)• Grade 3: Severe (scope will not pass)				
Exudate (white plaques) <ul style="list-style-type: none">• Grade 0: None• Grade 1: Mild (≤ 10% surface area)• Grade 2: Severe (> 10% surface area)				
Furrows (vertical lines) <ul style="list-style-type: none">• Grade 0: None• Grade 1: Mild• Grade 2: Severe (depth)				
Stricture <ul style="list-style-type: none">• Grade 0: Absent• Grade 1: Present				

Det sendes henholdsvis 2+2 biopsier (distale/proksimale øsofagus) til lokal patologisk avdeling. Disse skal vurderes mht **høyeste (peak) og gjennomsnittlig (mean) antall eosinofile/hpf**.

De resterende to prøvene (én fra distale og én fra proksimale del) skal lagres i biobank:

Biopsien legges på et Sarstedt steril mikrorør 2mL (Sarstedt art. nr. 72.694.006) med Allprotect®.

- a) Obs! Vevsprøvene på Allprotect® må umiddelbart senkes i væsken, slik at vevsprøvene er dekket av denne, for å beskytte DNA, RNA og proteiner.
- b) Inkuberes over natten i kjøleskap ved 2-8 °C.
- c) Neste dag fjernes vevsprøvene fra Allprotect®-reagenset og overføres til tomt 0.5 ml Matrix™-rør (VWR art. nr. 479-2038).
- d) Fryses til -80 °C og lagres før transport til sentral biobank.

3.3 Blodprøver

Det skal tas prøver til lokal lab og prøver til biobank som skal lagres lokalt før transport til OUS.

Blodprøver kan tas under endoskopi i narkose hvis mulig. Det er også mulig å ta dette før eller etter endoskopi, men bør være rundt samme tidspunkt som endoskopi.

Lokale prøver

1. Total leukocytaltall m/diff.telling
2. Total IgE + spesifikk IgE (melk, egg, hvete, soya, nøtter, fisk/skalldyr + ev. andre mistenkte allergener)

Biobank

- Gjøres individuell vurdering om man må ta mindre volum (f.eks. ung/liten pasient)
1. Serum 5 ml
 - a. Hetteglasset merkes med klistrelapper m/personnummer.
 - b. Vendes 8–10 ganger umiddelbart etter prøvetakingen
 - c. La prøven stå i minst 30 minutter og maksimalt 60 minutter for danning av koagel
 - d. Fjern koagelet ved å sentrifugere ved **2000 G i 10 minutter** i romtemperert sentrifuge
 - e. **Serum avpipetteres til alikvoter á 500 µL i 0.5 ml Matrix™-rør** (VWR art. nr. 479-2038). (ønskes 4-6 allikvoter)
 - f. 0,5mL Matrix rør markeres med medfølgende klistrelapper.
 - g. Fryses til -80°C og lagres før transport til sentral biobank.
 2. 4 ml EDTA-fullblod
 - a. Hetteglasset merkes med klistrelapper m/personnummer.
 - b. Vendes 8–10 ganger umiddelbart etter prøvetakingen
 - c. **Fullblod avpipetteres til alikvoter á 500 µL i 0.5 ml Matrix™-rør** (VWR art. nr. 479-2038). (ønskes 4-6 allikvoter)
 - d. 0,5mL Matrix rør markeres med medfølgende klistrelapper.
 - e. Fryses til -80°C og lagres før transport til sentral biobank.

3.3 Avføringsprøve

1. Et glass til avføringsprøver
 - a) Tomt glass (brun kork)

- b) Glasset fryses til -80°C og lagres før transport til sentral biobank.

3.4 24-timers pH-måling

Standard 24-timers pH-måling gjøres uten behandling med protonpumpehemmer (PPI) før første endoskopi om mulig. Hvis dette ikke er gjennomførbart kan det gjøres så snart som mulig.

Vi aksepterer også pH-måling som er gjort siste 12 måneder før diagnose stilles.

3.5 Prøvemateriell

Vi lager ferdige prøvepakker til prøver som skal til biobank. De vil inneholde følgende:

1. Blodprøver
 - a. Butterfly-nål
 - b. 4 mL EDTA-glass til biobank – 1 stk
 - i. 0.5 ml Matrix™-rør (VWR art. nr. 479-2038) – 6 stk
 - c. 5 mL Serum-glass – 1 stk
 - i. 0.5 ml Matrix™-rør (VWR art. nr. 479-2038) – 6 stk
2. Biopsi
 - a. Sarstedt steril mikrorør 2mL (Sarstedt art. nr. 72.694.006) med Allprotect® – 2 stk
 - b. 0.5 ml Matrix™-rør (VWR art. nr. 479-2038) – 2 stk
3. Børsteprøve
 - a. Cytobrush – 2 stk
 - i. Boston Scientific Cytology Brush 2.0 mm WC, 1,9mm B.O.D, 150cm length. (Order number: M00516071)
 - b. 0.5 ml Matrix™-rør (VWR art. nr. 479-2038) – 2 stk
4. Avføringsprøver
 - a. Tomt avføringsglass m/brun kork – 1 stk

Det vil også sendes med rørholder/rack til oppbevaring i fryser.

1. Rørholder/rack til
 - b. 0,5 ml Matrix™-rør
 - c. Avføringsglass m/bruk kork

Vi vil også sende med klistrelapper til merking av alle glass som skal lagres i biobank.

Det skal fylles ut Excel-skjema som knytter pasientbesøksnummer på klistrelapper til pasient.

Pasienten får et nytt nummer for hvert besøk.

4.0 Annen datainnsamling

4.1 Quality of life, spørreskjema

1. PedsQL spørreskjema
 - a. Foreldrerapport
 - i. 2–4 år
 - ii. 5–7 år
 - iii. 8–12 år
 - iv. 13–18 år
 - b. Barnerapport
 - i. 5–7 år
 - ii. 8–12 år
 - iii. 13–18 år

4.2 Symptomscore, spørreskjema

1. PEES v2.0 spørreskjema
 - a. Foreldrerapport
 - i. 2–18 år
 - b. Barnerapport
 - i. 8–18 år

5.0 PPI-behandling

Etter at pasienten har påvist EoE ved histologisvar, skal de inkluderes og skal gis behandling med

1. Esomeprazol 1mg/kg x2 (maks 40mg x2) frem til neste endoskopi etter 8–12 uker.

6.0 Endoskopi etter PPI-behandling

6.1 Funn:

1. Ved tilheling (<15eos/hfp) kontinueres PPI i lavdose (1 mg/kg), og pasienten går ut av studien.
2. Ved fortsatt betennelse (≥ 15 eos/hpf) og symptomatisk effekt kontinueres PPI i lavdose (1 mg/kg), og pasienten skal starte ernæringsbehandling.
3. Ved fortsatt betennelse (≥ 15 eos/hpf) og liten/ingen symptomatisk effekt avsluttes PPI, og pasienten skal starte ernæringsbehandling.

7.0 Diettbehandling

Pasientene starter med step-up diettbehandling.

Se egen diettprotokoll for detaljert informasjon.

9.0 Følgende endoskopier/oppfølging

Det tas prøver som angitt i prøvetakningsplan. Det skal tas samme prøver ved kontroller som ved inklusjon, bortsett fra allergologisk utredning og 24-timers pH-måling (som kun gjøres ved ny-diagnostiserte EoE-pasienter)

Etter hver endoskopisk undersøkelse (når man har fått svar), skal det fylles ut sjekkpunkt liste i Nettskjema.

Pasienten avsluttes fra studien når man er i remisjon og har landet på endelig behandling som skal kontinueres. Pasienter kan også avsluttes fra studien hvis de har fulgt behandlingslinjen ut og ikke har kommet i remisjon. Det er et eget nettskjema som skal fylles ut: «EOSTIM utsjekk».