

Respons van sigmoïd epitheel op secretoire stimuli in volwassen patiënten met obstipatie

Gepubliceerd: 13-01-2009 Laatste bijgewerkt: 10-05-2024

Het evalueren van a) de functionele rol van chloride secretie in volwassenen met obstipatie (Ussing chamber studies) en b) het mogelijk verschil in in situ CIC-2/ CFTR expressie met behulp van immuno-histochemie technieken.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Maagdarmselstel motiliteit en defecatieaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON31445

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Respons sigmoïd op secretagogen

Aandoening

- Maagdarmselstel motiliteit en defecatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

obstipatie, verstopping

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: obstipatie, secretie, sigmoïd, volwassenen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten:

- Respons van het sigmoid op secretagogen

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten:

- Baseline stroom
- Baseline potentiaal verschil
- CLC2 en CFTR expressie in de mucosa van het sigmoïd

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Rond de 12-27% van de populatie kan klachten van functionele obstipatie hebben. Dit stijgt verder met de leeftijd. Het wordt gekenmerkt door infrequente, harde, incomplete evacuatie van ontlasting en soms het onvrijwillig verliezen van ontlasting in het ondergoed. Tot op heden wordt echter obstipatie symptomatisch behandeld met laxantia om de ontlasting zachter te maken. Deze behandeling leidt niet altijd tot succes. Het gebrek aan kennis omtrent de pathofysiologie van obstipatie is een reden voor deze ontwikkeling. De etiologie van obstipatie is multifactorieel. Obstipatie kan een gevolg zijn van gedragsfactoren, stoornis op het gebied van de motiliteit van het maagdarmsstelsel of een afwijking in de absorptie- secretie balans in het darmepitheel.

De fysiologische functies van het maagdarmsstelsel zijn afhankelijk van de elektrolyt- en waterhuishouding in het darmepitheel. Factoren die de netto water absorptie verhogen of de secretie verminderen zouden kunnen leiden tot hardere ontlasting. De belangrijkste elektrolyt verantwoordelijk voor wateruitdrijving is chloor. Dit is een gevolg van chloorsecretie door chloor kanalen aanwezig op de apicale (luminale) zijde van de darm. Het belang van deze chloorkanalen wordt benadrukt door de ziekte cystic fibrosis waarbij het

chloorkanaal CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) defect is en kan leiden tot intestinale obstructie. Behalve het CFTR-kanaal zijn tevens andere chloorkanalen beschreven zoals het chloor-2 kanaal wat ook aanwezig is op de lumenale zijde van het darmepitheel. De klinische relevantie van chloorkanalen bij de behandeling van obstipatie is belangrijk daar de chloor-2 kanaal activator Lubiprostone (SPI-0211) positieve effecten heeft op de behandeling van patiënten met obstipatie. In één studie gaf Lubiprostone een significante ($p < 0.002$) verhoging in ontlastingsfrequentie (5.1×5.7) ten opzichte van de placebo groep (2.8×3.5). Dit middel leidde bij geringe aantallen tot bijwerkingen als misselijkheid en diarree. Tot op heden zijn inmiddels vier trials met Lubiprostone gedaan die alle hebben geleid tot verhoging van ontlastingsfrequentie en een snellere darmpassagetijd. Echter, de rol van chloorsecretie bij obstipatie is nooit onderzocht bij patiënten. Met dit onderzoek willen we evalueren of een gestoorde secretie bij patiënten met obstipatie ten grondslag ligt indien vergeleken met de controle patiënten. Alvorens dit geneesmiddel te gebruiken trachten we eerst de mogelijke pathofysiologie te onderzoeken. De chloorsecretie zou ex vivo onderzocht kunnen worden met weefsel van patiënten met obstipatie versus het weefsel van controls zonder obstipatie.

Doel van het onderzoek

Het evalueren van a) de functionele rol van chloride secretie in volwassenen met obstipatie (Ussing chamber studies) en b) het mogelijk verschil in in situ CIC-2/ CFTR expressie met behulp van immuno-histochemie technieken.

Onderzoeksopzet

Onderzoeksopzet:

Na toestemming voor deelname worden de patiënten met obstipatie ingepland voor sigmoidoscopie. De patiënten die deelnemen aan het bevolkingsonderzoek voor screening voor coloncacaïnoom zijn reeds gepland voor scopie. Van beide groepen worden 4 extra bipten afgenomen uit het sigmoïd.

Proeven:

Ussing kamers

Functionele ex vivo proeven ter evaluatie van chloride secretie kan verricht worden in Ussing kamers; bipten verkregen na sigmoidoscopie worden gemonteerd tussen de beide helften van de kamers waarin buffers gesepareerd circuleren tussen de lumenale en de serosale zijde. Het spontane potentiaal verschil gegenereerd door het weefsel wordt kort gesloten waardoor een stroom ontstaat bekend als de 'short circuit current' (Isc).

Secratogogen die aan de serosale/ basolaterale zijden worden toegevoegd in de ussing kamers kunnen het ionentransport veranderen wat wordt getoond door een verandering in stroom (Isc). Een verandering in stroom illustreert een verandering in chloride secretie.

In situ immunofluorescentie onderzoeken:

De expressie in patroon van CIC-2 and CFTR in mucosa van het sigmoïd van de patiënten die deel hebben genomen wordt na de ussingkamerproeven verricht. Voor dit onderzoek wordt hetzelfde biopt dat reeds gebruikt werd voor de ussing kamer experimenten gebruikt.

Inschatting van belasting en risico

De extra last voor de patiënt met obstipatie is een extra bezoek aan het ziekenhuis. Deze patiënten zullen worden gevraagd, indien zij dit goedkeuren, éénmalig voor een sigmoïdoscopie naar het ziekenhuis te komen indien de arts dit niet reeds heeft laten verrichten. Het onderzoek zelf duurt 10 minuten. Afname van mucosale bipten gaat niet gepaard met pijn.

Patiënten met obstipatie met verdenking maligniteit of inflammatoire darmziekte zullen een scopie ondergaan onafhankelijk van de studie. Voor deze patiënten is het niet nodig een extra bezoek aan het AMC te verrichten. Alleen de afname van de 4 extra bipten die het onderzoek een paar minuten langer doet duren is de extra last. Uiteraard is de ingreep niet pijnlijk voor de patiënt.

Patiënten zonder obstipatie (controls) ondergaan een coloscopie onafhankelijk van dit onderzoek. Alleen de afname van de 4 extra bipten die het onderzoek een paar minuten langer doet duren is de extra last.

Casussen over risico's van perforatie zijn beschreven. Het risico is echter laag , rond de 0.5 pro mille.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

meibergdreef 9
1105 AZ
Nederland

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

meibergdreef 9
1105 AZ

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 met obstipatie gedefinieerd volgens de Rome II criteria. Minstens 12 weken, 2 of meer van de volgende symptomen:

1. persen bij 1/4 stoelgangen
2. harde consistentie faeces in 1/4 stoelgangen
3. gevoel van incomplete evacuatie in 1/4 stoelgangen;
4. gevoel van anorectale verstopping/ blokkade in 1/4 stoelgangen;
5. manuele manoeuvres om de stoelgang te vergemakkelijken in >1/4 stoelgangen
6. < 3 defecaties/ week

Zachte consistentie ontlasting is afwezig en er is onvoldoende aanwijzing voor IBS.

- Controle patiënten: patiënten zonder obstipatie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gebruik van orale laxantia 2 dagen voor de sigmoïdoscopie;
- Gebruik van orale medicatie 2 dagen voor de sigmoïdoscopie die van invloed kunnen zijn op de motiliteit van de darm;
- Maligniteit in de tractus digestivus of andere tracti;
- Patiënten met metabole aandoeningen als hypothyreoïdie, inflammatoire darmziekten, gastrointestinale chirurgie of congenitale afwijkingen;
- Patiënten met diarree.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-10-2007
Aantal proefpersonen:	74
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
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

CCMO

ID

NL17967.018.07