

(Patho)Fysiologische aspecten van de galzout-FXR-FGF19-as: potentiële consequenties voor de ziekte van Crohn.

Gepubliceerd: 03-03-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Het bestuderen van de rol van de galzout-FXR-FGF19-as in patiënten met een in remissie zijnde Crohnse colitis.

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Maagdarmselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON33880

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Het functioneren van de galzout-FXR-FGF19-as in M. Crohn.

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

chronische darmontsteking, Ziekte van Crohn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: FGF19, FXR, M. Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. De verschillen tussen patiënten met M. Crohn en controle-patiënten in het basale en CDCA-gestimuleerde nuchter galblaasvolume en nuchter FGF19
2. De verschillen in de CDCA-geïnduceerde expressie in ileum- en coecumbiopsen van FXR en verschillende target genen tussen beide groepen.

Secundaire uitkomstmaten

Het verschil in fecale galzoutexcretie na CDCA-stimulatie tussen patiënten met M. Crohn en controle-patiënten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Na een maaltijd evacueert galblaascontractie galzouten naar de darm, met vervolgens galzouttransport naar het ileum en reabsorptie in de enterohepatische circulatie d.m.v. actief transport. In de enterocyt van het ileum activeren galzouten de galzout-nucleaire receptor FXR met als resultaat dat: 1. toxische intracellulaire galzoutconcentraties in de enterocyt en de levercel worden voorkomen door regulatie van de expressie van verschillende FXR targetgenen betrokken bij het intracellulaire galzouttransport en galzoutneosynthese; 2. een ileale 'rem' wordt geactiveerd door verhoogde expressie van het FXR targetgen Fibroblast Growth Factor (FGF) 19, die, na secretie door de ileale cel, functioneert als hormoon dat zorgt voor de overgang van post-prandiale naar vastende fase, inclusief galblaasdilatie; 3. een adequate intestinale barrièrefunctie en antibacteriële verdediging wordt gehandhaafd (die beiden verstoord zijn in IBD) door regulatie van de expressie van verschillende vermoedelijke FXR targetgenen. Bij patiënten met M. Crohn is de absorptie van galzouten in het ileum naar de enterohepatische circulatie beperkt, danwel door actieve ileale ontsteking, danwel door een snellere passage door de dunne en dikke darm. Onze hypothese is, dat dit leidt tot een verminderde activatie van FXR en FXR targetgenen betrokken bij de

antibacteriële verdediging van de darm. Ook zou een verminderde ileale FXR expressie (bv. door polymorfismen in het FXR gen) kunnen leiden tot minder activatie van de de FXR receptor bij patiënten met M. Crohn.

Doel van het onderzoek

Het bestuderen van de rol van de galzout-FXR-FGF19-as in patiënten met een in remissie zijnde Crohnse colitis.

Onderzoeksopzet

Patienten die een coloscopie moeten ondergaan ter uitsluiting van significante darmopathie of ter surveillance in het kader van langerbestaande Crohnse colitis die voldoen aan de in- en exclusiecriteria, zullen door de behandelend arts of de onderzoeker gevraagd worden deel te nemen aan het onderzoek. Na een schriftelijke informed consent te hebben ontvangen, vult de patiënt vanaf twee weken voor de coloscopie gedurende 7 dagen een vragenlijst over de klinische ziekte-activiteit in. Zeven dagen voor de coloscopie bezoekt de patiënt nuchter de afdeling Endoscopie van de Maag-, Darm- en Leverziekten. Hier wordt de 'klinische activiteitsindex' aan de hand van de ingevulde vragenlijst bepaald, wordt een echografie van de galblaas verricht ter bepaling van het nuchtere galblaasvolume en wordt uit een infuusnaald 3 ml bloed afgenomen ter bepaling van het nuchtere FGF19. Tevens wordt er 10 ml bloed afgenomen voor DNA analyse, indien de patient hiervoor toestemming geeft. Vervolgens neemt de patiënt chenodeoxycholzuur (15 mg/kg) in. Na inname wordt gedurende 6 uur elk uur 3 ml bloed afgenomen en elk uur het galblaasvolume bepaald. Indien de patiënt hier geen toestemming voor geeft, zal slechts eenmaal 3 ml bloed worden afgenomen d.m.v. een venapunctie en eenmaal een echografie van de galblaas worden verricht. De volgende zes dagen neemt de patiënt bij het naar bed gaan chenodeoxycholzuur in (15 mg/kg). Indien de patiënt hiervoor toestemming geeft, verzamelt hij/zij de dag vóór de coloscopie zijn/haar ontlasting gedurende 24 uur. De dag van de coloscopie blijft de patiënt nuchter maar neemt nog één maal chenodeoxycholzuur in. Voorafgaand aan de coloscopie wordt er opnieuw een echografie van de galblaas verricht en wordt er 8 ml bloed afgenomen. Daarna volgt gedurende vier uur de darmvoorbereiding op de afdeling. Vervolgens vindt de klinisch geïndiceerde coloscopie plaats waarbij er, naast eventueel routinematig genomen bipten, 3 extra ileum- en 3 extra coecumbiopen worden genomen die in vloeibaar stikstof worden geplaatst en op -80 graden celcius worden bewaard ter bepaling van mRNA expressie niveaus voor FXR, Angiogenin 1, FGF19, iNOS, CAR12 en andere FXR effectorgenen op een later moment. De procedures die patiënten moeten ondergaan worden weergegeven in figuur 1 en 2 in het protocol.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Bij dit onderzoek zal gebruikt worden gemaakt van de stof chenodeoxycholzuur (CDCA). CDCA is een van nature in het lichaam voorkomend galzout en wordt in dit onderzoek gedurende acht dagen in tabletvorm ingenomen. CDCA wordt opgenomen in het ileum en stimuleert vervolgens de nucleaire receptor FXR. Er is al uitgebreid ervaring met chenodeoxycholzuur bij de behandeling van patiënten met galstenen.

Inschatting van belasting en risico

- Voor dit onderzoek zal eenmaal telefonisch contact worden gelegd met de patiënt. Dit contact zal maximaal 10 minuten in beslag nemen.
- De patiënt zal één extra bezoek aan het UMC Utrecht brengen. Tijdens dit bezoek, dat ongeveer 7 uur duurt, zal er zevenmaal 3 ml bloed worden afgenomen uit een infuusnaald en zal er zevenmaal een echografie van de galblaas worden gemaakt. Indien de patiënt hier geen toestemming voor geeft, zal slechts eenmaal 3 ml bloed worden afgenomen en eenmaal een echografie van de galblaas worden verricht. Tevens zal er tijdens dit bezoek, indien hier toestemming voor wordt gegeven, 10 ml bloed worden afgenomen voor SNP-bepaling in de toekomst.
- Indien de patiënt hiertoe bereid is, zal hij/zij gedurende 24 uur zijn/haar ontlasting verzamelen op de dag voorafgaand aan de coloscopie.
- Tijdens het onderzoek wordt gebruik gemaakt van chenodeoxycholzuur (CDCA). Er zijn geen ernstige bijwerkingen bekend bij het gebruik van CDCA. Bij sommige patiënten kan er een lichte toename van de ontlastingsfrequentie ontstaan en zelden wordt er een geringe verhoging van de leverenzymen ontdekt. Deze bijwerkingen zijn echter reversibel na stoppen van de CDCA inname.
- Er zal op acht momenten (twee keer prikken; 7 afnames tijdens het eerste bezoek en 1 afname op de dag van de coloscopie) 3 ml bloed worden afgenomen voor FGF19 analyse. Indien deelnemers geen toestemming hiervoor geven, zal slechts tweemaal 3 ml bloed worden afgenomen voor FGF19 analyse. Indien de deelnemer hier toestemming voor geeft, zal tevens 10 ml bloed worden afgenomen voor SNP-analyse. Daarnaast zal 5 ml bloed worden afgenomen voor analyse van het bloedbeeld en leverenzymen op de laatste dag van de studie. In totaal zal bij volledig consent dus 39 ml bloed worden afgenomen waarbij de deelnemer slechts tweemaal geprikt hoeft te worden. A.g.v. de bloedafnames kan een hematoom ontstaan.
- Voor het bepalen van het galblaasvolume zal er 8 maal (zeven maal tijdens het eerste bezoek en eenmaal op de dag van de coloscopie) een echografie van de galblaas worden verricht. Aan deze verrichting zijn geen risico's verbonden. De patiënt zal hier ook weinig/geen hinder van ervaren. Indien de patiënt geen toestemming geeft voor uurlijkse metingen tijdens het eerste bezoek, zal slechts tweemaal een echografie van de galblaas worden verricht.
- De coloscopie zal worden verricht om klinisch geïndiceerde redenen. Hierbij zullen er, indien geïndiceerd, bipten worden genomen. Doordat er tijdens de coloscopie extra bipten van het ileum en coecum worden afgenomen, kan de colonoscopie langer duren. Geschat wordt dat de duur van de colonoscopie met enkele minuten wordt verlengd.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht
Nederland

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht
Nederland

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)

1. Klinisch geïndiceerde coloscopie ter uitsluiting van ernstige darmpathologie of surveillance coloscopie in verband met M. Crohn van het colon;
2. Schriftelijke toestemming van de patiënt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

M. Crohn:

1. Crohn's ziekte-activiteitsindex > 150 of defaecatie > 4 / dag
2. Serum C-reef eiwit > 7
3. Chirurgie van het maag-darmkanaal (alleen een appendectomie is toegestaan)
4. Eerdere cholecystectomie
5. Cholelithiasis
6. Eerdere ERCP met papillotomie
7. Leeftijd < 18 jaar
8. Onmogelijkheid om met de patiënt te communiceren
9. Body Mass Index > 25
10. Eveneens aanwezig zijnde primair scleroserende cholangitis of andere significante hepatische of biliaire pathologie
11. Elke maligniteit in de 5 jaren voorafgaand aan de studie
12. Stollingsstoornissen: verlengde prothrombine tijd (PT) > 2.5 seconden, of partiële thromboplastine tijd (PTT) > 9 seconden
13. Gebruik van steroïden, ciclosporine, TFNa-samenstellingen, methotrexaat, antibiotica, loperamide/codeïne of laxantia binnen één maand voor de studie
14. Gebruik van medicijnen die potentieel interfereren met chenodeoxycholzuur (CDCA) (bv. cholestyramine, ursodeoxycholzuur of galzoutbinders) binnen één maand voor de studie
15. Zwangerschap of lactatie
16. Leverfunctiestoornissen: verhoogd ASAT, ALAT, LDH, gGT, en/of AF in verhouding tot de normale bovengrens;Controles:
 1. Eerdere ontsteking van het maag-darmkanaal (uitgezonderd eerdere infectieuze gastroenteritis indien > 6 maanden geleden)
 2. Defaecatiefrequentie > 4 / dag
 3. Serum C-reef eiwit > 7
 4. Chirurgie van het maag-darmkanaal (alleen een appendectomie is toegestaan)
 5. Eerdere cholecystectomie
 6. Cholelithiasis
 7. Eerdere ERCP met papillotomie
 8. Leeftijd < 18 jaar
 9. Onmogelijkheid om met de patiënt te communiceren
 10. Body Mass Index > 25
 11. Eveneens aanwezig zijnde primair scleroserende cholangitis of andere significante hepatische of biliaire pathologie
 12. Elke maligniteit in de 5 jaren voorafgaand aan de studie
 13. Stollingsstoornissen: verlengde prothrombine tijd (PT) > 2.5 seconden of partiële thromboplastine tijd (PTT) >: 9 seconden
 14. Gebruik van steroïden, ciclosporine, TFNa-samenstellingen, methotrexaat, antibiotica, loperamide/codeïne of laxantia binnen één maand voor de studie
 15. Gebruik van medicijnen die potentieel interfereren met chenodeoxycholzuur (CDCA) (bv. cholestyramine, ursodeoxycholzuur of galzoutbinders) binnen één maand voor de studie
 16. Zwangerschap of lactatie
 17. Leverfunctiestoornissen: verhoogd ASAT, ALAT, LDH, gGT en/of AF t.o.v. de normale

bovengrens

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Afgewezen	
Datum:	03-03-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	ID
CCMO	NL24857.041.08