

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

Gepubliceerd: 02-07-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

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

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

Samenvatting

ID

NL-OMON35367

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

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

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

chronische darmontsteking, M. 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. Het verschil in stijging van de nuchtere plasma FGF19 concentratie tussen patiënten met M. Crohn en controle-patiënten na 8 dagen CDCA-inname.

Secundaire uitkomstmaten

1. Het verschil in acute CDCA-geïnduceerde stijging van de nuchtere plasma FGF19 concentratie tussen patienten met M. Crohn en controle-patienten;
2. Het verschil in stijging van het nuchtere galblaasvolume tussen patienten met M. Crohn en controle-patienten acuut na CDCA-inname en na 8 dagen CDCA-inname ;
3. Het verschil in CDCA-geïnduceerde expressie in ileum- en coecumbiopten van FXR en verschillende target genen tussen beide groepen;
4. Het verschil in fecale galzoutexcretie na CDCA-inname 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 galblaasdilatatatie; 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, hetzij door actieve ileale ontsteking, hetzij door een snellere passage door de dunne en dikke darm. Onze hypothese is dat bij patiënten met M. Crohn danwel deze ontstekingseffecten, danwel een constitutief verminderde FXR expressie (bv. door polymorfismen in het FXR gen) leiden/ leidt tot een verminderde activatie van FXR en FXR targetgenen betrokken bij de antibacteriële verdediging van de darm.

Doel van het onderzoek

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

Onderzoeksopzet

Patiënten 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 hun behandelend arts gevraagd worden of zij interesse hebben in deelname aan dit onderzoek. Als patiënten geïnteresseerd zijn, ontvangen zij van de onderzoeker zowel mondelinge als schriftelijke informatie over het onderzoek. Na 1 a 2 weken wordt er door de onderzoeker telefonisch contact met de patient opgenomen om overgebleven vragen te beantwoorden en de ziekte-activiteit te controleren. Indien patiënten besluiten deel te nemen aan het onderzoek, worden zij gevraagd zeven dagen voor de coloscopie naar de afdeling Endoscopie te komen, waar de informed consent formulieren worden ondertekend. Hierna wordt de 'klinische activiteitsindex' aan de hand van een 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. 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. De volgende zes dagen neemt de patiënt bij het naar bed gaan chenodeoxycholzuur in (15 mg/kg). De dag voor de coloscopie verzamelt de patiënt 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 13 ml bloed afgenomen (3 ml voor FGF19 bepaling en 10 ml voor SNP bepaling). 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.
- De patient zal 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. Op de dag van de coloscopie zal, naast 3 ml bloed voor FGF19 bepaling, 10 ml bloed voor SNP bepaling worden afgenomen. In totaal zal dus 34 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.
- 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
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht
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)

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. Harvey-Bradshaw index > 4 of defaecatie > 4 / dag
 2. Serum C-reactief eiwit > 20 (betrekking hebbend op de laatste bepaling, max. 3 maanden geleden bepaald)
 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 > 30
 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 in de 3 maanden voorafgaand aan de studie
 13. Gebruik van steroiden, ciclosporine, TFNa-samenstellingen, methotrexaat, antibiotica of loperamide/codeïne 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 in de 3 maanden voorafgaand aan de studie;
- Controles:
1. Eerdere ontsteking van het maag-darmkanaal (uitgezonderd eerdere infectieuze gastroenteritis indien > 6 maanden geleden)
 2. Defaecatiefrequentie > 4 / dag
 3. Serum C-reactief eiwit > 20 (betrekking hebbend op de laatste bepaling, max. 3 maanden geleden bepaald)
 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 > 30
 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 in de 3 maanden voorafgaand aan de studie
 14. Gebruik van steroiden, ciclosporine, TFNa-samenstellingen, methotrexaat, antibiotica of loperamide/codeïne 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 in de 3 maanden voorafgaand aan de studie

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-01-2010
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xenbilox
Generieke naam:	chenodeoxycholzuur

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	04-08-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Afgewezen	
Datum:	12-04-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2011
Soort:	Amendement
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
EudraCT	EUCTR2009-013348-35-NL
CCMO	NL27650.041.09