

De rol van bacterie specifieke afweercellen in kinderen en volwassenen met lever- en darmziekten.

Gepubliceerd: 11-05-2015 Laatst bijgewerkt: 14-04-2024

I: Het karakteriseren van de aantallen, het fenotype en de functie van mucosale afweerreacties in perifeer bloed, lever en darmbiopten bij PSC-IBD patienten. II: Het bepalen van de mate van bacteriele translocatie bij PSC-IBD patienten ten opzichte...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON42112

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PSC-IBD studie

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen
- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

chronische darmontsteking met galweg-, of leverziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, NWO (4-jarig beurs voor PhD salaris)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Inflammatoire darmziekten, Microbiota-specifieke afweerreacties, Mucosale T-cellen, Primair scleroserende cholangitis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fenotype en functie van mucosale afweerreacties bij PSC-IBD patiënten.

Secundaire uitkomstmaten

- Aantallen en fenotype van immuuncellen (neutrofielen, monocysten, mucosale T cellen) in het perifere bloed, darmweefsel en leverweefsel;
- Cytokine expressie van mucosale T cellen uit perifeer bloed en intestinale biopsies;
- De immunologische respons van mucosale T cellen uit perifeer bloed en darmweefsel na hernieuwde stimulatie met superantigenen of microbiële peptiden;
- Mate van microbiële translocatie in het perifere bloed;
- Serologische parameters (waaronder anti-flagelline antistoffen).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Primaire scleroserende cholangitis (PSC) is een chronische leverziekte die sterk geassocieerd is met inflammatoire darmziekten (IBD), een combinatie die ook wel PSC-IBD genoemd wordt. PSC wordt gekenmerkt door een chronische ontsteking van de galwegen die resulteert in galstapeling, verbindweefseling van de lever en uiteindelijk leverfalen. Ondanks dat PSC een lage prevalentie heeft in de Nederlandse bevolking (6 per 100.000 personen), veroorzaakt PSC veel morbiditeit en mortaliteit bij zowel kinderen als volwassenen met IBD. De prognose van deze patiënten groep is zeer slecht: zonder behandeling is de mediane overleving slechts 12-18 jaar. Door gebrek aan inzicht in de ontstaanswijze van PSC zijn er geen therapieën die de ziekteprogressie tegen gaan. Levertransplantatie is het enige dat deze patiënten kan helpen.

De ontstaanswijze van gal,- en leverontsteking in PSC patiënten is niet bekend. Wel weten we dat de darmontsteking in IBD patiënten wordt veroorzaakt door een te sterke reactie van het mucosale immuunsysteem (met name de T-cel) op onschuldige bacteriën in het maagdarmkanaal. Uit onderzoek blijkt dat in de lever van PSC patiënten T-cellen aanwezig zijn die zich normaliter in de darm bevinden. Ook is aangetoond dat leverweefsel van PSC patiënten bepaalde stoffen uitscheidt die deze mucosale T-cellen aantrekken. Zowel in studies bij kinderen als volwassenen is aangetoond dat orale behandeling met antibiotica een positief effect heeft op geobjectiveerde ziekteactiviteit. Op basis van deze data hebben wij onze hypothese gebaseerd dat de ontsteking in PSC veroorzaakt wordt door mucosale T-cellen die in de lever geactiveerd raken en de lever beschadigen. Deze schade resulteert uiteindelijk in verbindweefseling en veroorzaakt het klinische beeld van PSC.

Doel van het onderzoek

- I: Het karakteriseren van de aantallen, het fenotype en de functie van mucosale afweerreacties in perifeer bloed, lever en darmbiopten bij PSC-IBD patiënten.
- II: Het bepalen van de mate van bacteriele translocatie bij PSC-IBD patiënten ten opzichte van controle patiënten.
- III: Het vergelijken van bevindingen bij kinderen met de bevindingen bij volwassenen.

Onderzoeksopzet

Het betreft een observationeel onderzoek dat wordt uitgevoerd in één centrum, het Erasmus MC-Sophia kinderziekenhuis. De deelnemende patiënten zullen door de behandelend arts worden gevraagd om mee te doen aan het onderzoek. Indien een patiënt toestemming geeft en voldoet aan de inclusie criteria, zal hij/zij met een gemiddeld interval van 6 maanden worden gezien door de behandelend arts. Dit interval wijkt niet af van normale controle bezoeken.

Inschatting van belasting en risico

Omdat de afname van het materiaal voor deze studie plaatsvindt tijdens de reguliere klinische afname van materiaal, zijn wij van mening dat de belasting voor de patiënten minimaal is.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015 CN
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015 CN
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Diagnose PSC volgens algemeen aanvaarde criteria (EASL richtlijn): aanwezigheid van verhoogde cholestatische serum markers (ALP,GGT) niet anders verklaard, bij een MRCP of ERCP met karakteristieke galweg veranderingen (multifocale vernauwingen en segmentale dilataties), en oorzaken van secundaire scleroserende cholangitis en andere cholestatische aandoeningen zijn uitgesloten;
- IBD (CD, UC of indeterminate colitis) bevestigd door klinische evaluatie in combinatie met endoscopische en histologische onderzoeken;
- Toestemming door patiënten en, indien van toepassing, de ouders.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten gediagnosticeerd met immunodeficiëntiesyndromen ;
- Secundaire oorzaken van scleroserende cholangitis ;
- Tekenen van gedecompenseerde leverziekte zoals varicesbloedingen, ascites, of hepatische encefalopathie;
- Verwachte levertransplantatie binnen een jaar; na levertransplantatie zullen deze patiënten weer in aanmerking komen om aan de studie te participeren;
- Bevindingen die zeer suggestief zijn voor leverziekte van andere etiologie, zoals alcoholische leverziekte, hepatitis B of C, hemochromatose, ziekte van Wilson, α 1-antitrypsine-deficiëntie, niet-alcoholische steatohepatitis, primaire biliaire cirrose;
- Zwangere patiënten of patiënten die borstvoeding geven ;
- Illegaal drugs of alcoholmisbruik ;
- Verdenking op opstijgende cholangitis of acute (septische) cholangitis of één van deze gebeurtenissen in de voorgaande 6 maanden;
- Alle infecties gedurende de afgelopen 6 maanden waarvoor >14 dagen antibiotica gebruik voor is gebruikt.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	08-06-2015
Aantal proefpersonen:	250
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-05-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	NL51104.078.15