

Risicofactoren voor het krijgen van dikkedarmkanker bij patiënten met inflammatoire darmziekten die surveillance ondergaan: een prospectief cohort onderzoek

Gepubliceerd: 27-05-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

1. Het identificeren van nieuwe en bevestigen van bekende risicofactoren voor het ontwikkelen van colorectaal carcinoom bij IBD patiënten in een prospectief cohort IBD patiënten die surveillance ondergaan. 2. Bewijs vergaren dat afwezigheid van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44712

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

surveillance voor dikkedarmkanker bij IBD patiënten

Aandoening

- Maagdarmstelselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

chronische darmontsteking, inflammatoire darmziekten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ferring, Merck Sharp & Dohme (MSD), personal grant dr. B. Oldenburg

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: inflammatoire darmziekte, risico factoren, Surveillance

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is neoplasie wat gedefinieerd is als laaggradige of hooggradige dysplasie of colorectaal carcinoom tijdens follow-up. De volgende parameters zullen worden vergeleken tussen de groepen die wel of geen neoplasie ontwikkelen:

1. Afwezigheid van tekenen van ontsteking in de darm (mucosal healing)
2. gebruik van onderhoudsbehandeling (5-ASA > 1200 mg minimaal 6 maanden, anti-TNF minimaal 6 maanden)
3. expressie van tumormarkers (P53, K-RAS) in colonbiopten
4. expressie van microRNA's miR-17-3p en miR92 in serum
5. bekende endoscopische risicofactoren zoals uitbreiding en ernst van de ontsteking, tekenen van doorgemaakte ontsteking, aanwezigheid van pseudopoliepen en stricturen
6. Histologische uitbreiding en ernst van de ontsteking en tekenen van doorgemaakte ontsteking
7. patient karakteristieken zoals familieanamnese voor CRC en een diagnose primair scleroserende cholangitis

Secundaire uitkomstmaten

De volgende secundaire studiev variabelen zullen worden vergeleken tussen de groepen die wel en geen neoplasie tijdens follow-up ontwikkelen:

1. Dieet factoren uit de voedingsvragenlijst (vezel intake, consumptie van rood vlees)
2. expressie van tumormarkers in faeces
3. (relatieve) Frequentie, functionele en moleculaire eigenschappen van T cel subsets in intestinale biopsieën en perifeer bloed.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met inflammatoire darmziekten (IBD), de ziekte van Crohn en Colitis Ulcerosa, hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van colorectaal carcinoom (CRC). Er wordt aangenomen dat de chronische ontsteking van het colonslijmvlies de belangrijkste carcinogene factor is die zorgt voor het ontstaan van CRC bij deze patiënten. Tegenwoordig wordt geadviseerd om patiënten met IBD te screenen door middel van colonoscopie. Het doel hiervan is voorstadiën van CRC zoals dysplasie en CRC in een vroeg stadium te ontdekken en te behandelen. Gedegen bewijs voor deze strategie ontbreekt echter, omdat de effecten nooit in een prospectief gerandomiseerde studie zijn uitgezocht. Verschillende studies laten zien dat het verhoogde risico van IBD patiënten op het krijgen van CRC afhankelijk is van bepaalde risicofactoren zoals ernst en uitbreiding van de ontsteking, een gelijktijdige diagnose van primair scleroserende cholangitis en een positieve familie anamnese voor CRC. Recent zijn de Britse richtlijnen voor surveillance bij IBD patiënten aangepast waarbij een aantal van deze risicofactoren gebruikt worden om patiënten te stratificeren in een hoog, gemiddeld en laag risicogroep. Op basis van deze risicostratificatie wordt het interval tussen opeenvolgende screenings colonoscopieën bepaald. Deze strategie is echter alleen gebaseerd op retrospectieve case-control studies die onderhevig zijn aan selectie en publicatiebias. Prospectieve data omtrent het fenotype en genotype van IBD-patiënten wat geassocieerd is met een verhoogde kans op het krijgen van CRC is daarom waardevol om de effectiviteit van surveillance te verbeteren in de toekomst. De meest veelbelovende variabele op dit gebied is wellicht het ontbreken van tekenen van ontsteking in het colon ten tijde van de surveillance scopie. Retrospectieve data laten zien dat het risico op CRC vergelijkbaar is met mensen zonder IBD voor deze patiënten groep.

De effectiviteit van surveillance hangt af van de mate waarin voorlopers van CRC zoals dysplasie de ontwikkeling van CRC kunnen voorspellen. Dit blijkt in de praktijk een grote uitdaging. Allereerst is de detectie van dysplasie afhankelijk van random bipten door het hele colon omdat dysplasie zich ook in de vlakke mucosa kan bevinden. Ten tweede is de interpretatie van dysplasie lastig voor een patholoog wat ervoor zorgt dat er geen consensus is over de behandeling van dysplasie, met name laaggradige dysplasie. Het is daarom belangrijk om nieuwe markers te vinden die de ontwikkeling van CRC voorspellen om de effectiviteit van surveillance te verhogen. Een aantal studies over dit onderwerp laten bemoedigende resultaten zien, met name voor de markers K-RAS en P53 in bipten van het colon. De meeste studies vergelijken echter de expressie van verschillende markers tussen patiënten met en zonder CRC in een cross-sectioneel onderzoek. Of deze tumormarkers het ontstaan van dysplasie of CRC tijdens follow-up kunnen voorspellen in een setting van surveillance is nog onbekend. Dezelfde tumormarkers kunnen ook geanalyseerd worden in het bloed en de faeces van patiënten, wat ervoor zou kunnen zorgen dat de invasieve en dure colonoscopieën niet meer nodig zijn.

Zoals hierboven beschreven, wordt gedacht dat het verhoogde risico op CRC in IBD patiënten veroorzaakt wordt door chronische inflammatie in de colonmucosa. Mucosale T cellen zijn cruciaal in het behouden van barrière functie en het controleren van de fragiele balans tussen immuun activatie en immuun tolerantie. Een verstoorde functie van darm T cellen lijkt een belangrijke rol te spelen in de (progressie van) IBD pathogenese. Het darmmilieu reguleert de differentiatie, activatie en functie van mucosale T cellen strak, wat resulteert in een unieke verzameling van (regulatoire) T cellen. Naast immuunregulatie door de uitgebreid beschreven CD4⁺ Foxp3 regulatoire T cellen (Treg) werd recent in een muismodel een nieuw mechanisme beschreven waarmee CD4⁺ T cellen excessieve activatie in de darm vermijden. Dit mechanisme resulteert in intestinale CD4⁺CD8 α T cellen, welke regulatoire eigenschappen bezitten. Een recente studie heeft deze CD4⁺CD8 α T cellen met regulatoire eigenschappen in de humane darm gekarakteriseerd, en IBD patiënten bleken minder van deze cellen te hebben in de periferie en de darm. Het beschrijven van de precieze fenotypische en functionele eigenschappen van effector en regulatoire T cellen (inclusief specifiek de emerging regulatoire T cellen) in IBD wordt gezien als een belangrijke uitdaging in IBD onderzoek, met name het vertalen van concepten uit experimentele modellen naar de klinische setting (dit is 1 van de onderzoeksprioriteiten benoemd door de Crohn's and Colitis Association of America).

Onze hypothese is dat CD4⁺CD8 α T cellen het darm *weefsel equivalent* zijn de systemisch goed beschreven FoxP3 Treg en een cruciale rol spelen in immunologische homeostase in de darm. Het analyseren van de verschillende regulatoire T cel populaties in het bloed en het darmweefsel van IBD patiënten heeft dan ook de potentie om aanknopingspunten te bieden voor nieuwe therapieën die immuun tolerantie herstellen en het ontwikkelen van chronische inflammatie, met mogelijk CRC tot gevolg, in IBD patiënten verhinderen.

Doel van het onderzoek

1. Het identificeren van nieuwe en bevestigen van bekende risicofactoren voor het ontwikkelen van colorectaal carcinoom bij IBD patienten in een prospectief cohort IBD patienten die surveillance ondergaan.
2. Bewijs vergaren dat afwezigheid van tekenen van ontsteking in het colon zorgt voor een afname in het ontstaan van neoplasie en dat dit geassocieerd is met het gebruik van 5-ASA en anti-TNF onderhoudsbehandeling.
3. Het bepalen van de expressie van verschillende tumormarkers in colonbipten, bloed en faeces bij inclusie en bestudering van de correlatie met dysplasie en colorectaal carcinoom tijdens follow-up.
4. Het bepalen van fenotypische, functionele en moleculaire eigenschappen van humane intestinale en perifere bloed (regulatoire) T cel subsets van belang voor chronische inflammatie, dysplasie en ontwikkeling van CRC in IBD patienten, inclusief het onderzoeken van mogelijke associaties tussen de ontwikkeling van CRC en de aan- of afwezigheid van specifieke (regulatoire) T cel subsets.

Onderzoeksopzet

IBD patienten die volgens de huidige richtlijnen surveillance voor CRC moeten ondergaan en voldoen aan de in- en exclusiecriteria zullen door de behandelend arts gevraagd worden deel te nemen aan de huidige studie. Als patienten geïnteresseerd zijn, ontvangen zij van de onderzoeker zowel mondelinge als schriftelijke informatie over het onderzoek. Indien patienten besluiten deel te nemen aan het onderzoek zal na het tekenen van informed consent een coloscopie plaatsvinden. Tijdens deze coloscopie zullen in totaal 12 extra bipten genomen worden voor latere analyse van tumormarker expressie. Voorafgaand aan de scopie zal 20 ml bloed afgenomen worden. Daarnaast zal patienten gevraagd worden een vragenlijst over dieet, medicatiegebruik en risicofactoren op het ontwikkelen van CRC in te vullen. Tevens zullen de patienten gevraagd worden thuis een monster van de ontlasting te verzamelen en mee te nemen. Conform de huidige Britse richtlijnen voor surveillance zullen patienten daarna gestratificeerd worden in een hoog, gemiddeld en laag risico groep, afhankelijk van de bevindingen tijdens de scopie en de aanwezigheid van risicofactoren in het verleden. Alle patienten zullen gedurende 5 jaar gevolgd worden waarbinnen zij surveillance zullen ondergaan volgens de intervallen die beschreven staan in de Britse richtlijnen. Tijdens elke surveillance scopie gedurende de studieperiode zal opnieuw 20 ml bloed, 12 extra bipten en een monster van de ontlasting gevraagd worden. Tevens dienen patienten een vragenlijst over medicatiegebruik in te vullen.

Inschatting van belasting en risico

- Voorafgaand aan de inclusie zal eenmaal telefonisch contact gezocht worden met de patient om het onderzoek toe te lichten.

- Alle surveillance coloscopien zijn klinisch geïndiceerd vanwege surveillance voor CRC en vormen dus voor de deelnemende patiënten geen aanvullende belasting.
- Tijdens alle surveillance coloscopien gedurende de studieperiode van 5 jaar zullen 12 extra bipten genomen worden, wat een zeer kleine kans op een nabloeding geeft en de duur van de coloscopie met enkele minuten zal verlengen.
- Tijdens alle surveillance coloscopien gedurende de studieperiode zal 20 ml bloed afgenomen worden.
- Voorafgaand aan de eerste scopie zal patiënten gevraagd worden een vragenlijst over voeding, risicofactoren voor het krijgen van CRC en medicatiegebruik in te vullen. De vragenlijst over medicatiegebruik dient ook bij de volgende surveillance scopieën ingevuld te worden.
- Tijdens alle surveillance coloscopien gedurende de studieperiode zal aan patiënten gevraagd worden om thuis een monster van de ontlasting op te vangen en dit mee te nemen ten tijde van de coloscopie.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
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. Diagnose colitis ulcerosa, morbus Crohn of IBD waarbij geen onderscheid gemaakt kan worden tussen Crohn en colitis ulcerosa
2. Ziekte duur van tenminste 8 jaar
3. Minimaal 30% van het colon was ooit betrokken in het ontstekingsproces
4. Leeftijd tussen de 18 en 70 jaar
5. Ondertekend toestemmingsformulier

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. subtotale of totale colectomie voor inclusie
2. stollingsstoornis of gebruikt van anti-stollings medicatie die niet tijdelijk gestaakt kan worden
3. ernstige comorbiditeit waardoor een colonoscopie niet mogelijk is
4. beperkte levensverwachting
5. klinische of endoscopische tekenen van ziekteactiviteit (te bepalen door de behandelend arts)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Preventie

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	13-07-2011
Aantal proefpersonen:	600
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	16-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	NL35053.041.11