

De gallige darm: de relatie tussen gal en darm in het ontstaan van galwegatresie en galwegatresie gerelateerde leverfibrose. Een exploratief onderzoek.

Gepubliceerd: 14-09-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Om de oorzaak van galwegatresie te onderzoeken zullen we in de lever onderzoeken welke TLR is geactiveerd. OM de hypothese dat gedurende het ontstaan van galwegatresie en de daarmee gepaard gaande fibrose er ook sprake is van een 'lekkende darm...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Lever- en galaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON44888

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BiBoBa

Aandoening

- Lever- en galaandoeningen, congenitaal
- Buikbreuken en andere buikwandaandoeningen
- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

leverfibrose - verlittekening van de lever

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: darm bacterien, darmwandintegriteit, galwegatresie, leverfibrose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Klaren van de geelzucht, transplantatievrije overleving.

Secundaire uitkomstmaten

Microbiota in faeces, serum levels van Zonulin en tight junction/translocation markers zoals ZO-1, Claudin-1, 2 and 3, Lipopolysaccharide Binding Protein (LBP) en CD14. Histologische assessment het tight junction complex in de dunne darm en de mate van leverfibrose (gemeten in standaard afgenomen pre- of peroperatieve bipten of mbv Fibroscan en/of APRI)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Galwegatresie is een zeldzame ziekte die optreedt binnen enkele weken na de geboorte. Een nog onbekende oorzaak (virale infectie?) leidt tot het verlittekenen van de galwegen, gevolgd door galophoping in de lever en de daarmee gepaard gaande leverschade. De enige optie met kans op genezing is het chirurgisch herstellen van de galwegen via de zogenaamde 'Kasai' procedure. Dit is de enige mogelijkheid om een levertransplantatie te vermijden of in ieder geval uit te stellen. Door middel van deze operatie lukt het in ca. 55% van de gevallen de galafvoer uit de lever weer op gang te krijgen. Maar ondanks een succesvolle Kasai is de leverschade progressief in het merendeel van de gevallen, leidend tot leverfalen. Een levertransplantatie is dan het enige redmiddel. Transplantatie is noodzakelijk in 70% van alle kinderen met galwegatresie, waarmee galwegatresie de belangrijkste indicatie voor levertransplantatie op de kinderalleeftijd is. De oorzaak voor de snel

progressieve fibrose is nog onbekend. Het identificeren van de pro-fibrotische factoren die bij galwegatresie een rol spelen biedt mogelijk ook aanknopingspunten voor nieuwe vormen van behandeling die een levertransplantatie kunnen uitstellen of zelfs voorkomen. Het resultaat van dit onderzoek kan ook van belang zijn voor andere ziekten van de lever of de galwegen bij zowel kinderen als volwassenen.

De lever wordt continu blootgesteld aan stoffen uit de darm. Gezonde individuen ontwikkelen tolerantie voor deze stoffen. Vatbare kinderen kunnen mogelijk geen tolerantie opbouwen, of worden blootgesteld aan grotere hoeveelheden van deze 'danger signals' uit de darm omdat hun darm als het ware 'lek' is waardoor er meer stoffen uit de darm in de bloedbaan komen. Verlittekening van de galwegen vermindert de galstroom naar de darm. De afwezigheid van gal in de darm leidt tot veranderingen in zowel de darmwand als in de microbiota in de darm. Dit leidt weer tot een toegenomen translocatie van schadelijke stoffen uit de darm de bloedbaan in. Als deze stoffen de lever bereiken verergeren ze de ontstekingsreactie, wat weer tot minder gal naar de darm leidt: een vicieuze cirkel.

Activatie van bepaalde receptoren op immuuncellen en galwegcellen (zogenaamde Toll-like-receptoren, TLR) activeren de leverfibrose als bepaalde 'danger signals' aan deze receptoren binden. Er zijn verschillende van deze TLRs, die elk een ander 'danger signal' binden. Door te onderzoeken welke TLR bij galwegatresie geactiveerd is kunnen we inzicht krijgen in de mogelijke oorzaak van de ziekte.

Galwegatresie wordt door velen beschouwd als het resultaat van een onbekend perinataal (infectieus?) insult, wat leidt tot een ongebreidelde immuunrespons gericht tegen de galwegcel. In mijn visie is galwegatresie en de aan galwegatresie gerelateerde leverfibrose het gevolg van een overactivatie van het immuunsysteem, getriggerd door continue expositie aan 'danger signals' uit de darm. Deze 'lekkende darm' kan het gevolg zijn van het niet of minder goed functioneren van de zgn 'tight junctions', de sluisen tussen de darmwandcellen. Een andere oorzaak kan liggen in een verandering van het microbiom (de bacteriën) in de darm.

Doel van het onderzoek

Om de oorzaak van galwegatresie te onderzoeken zullen we in de lever onderzoeken welke TLR is geactiveerd. OM de hypothese dat gedurende het ontstaan van galwegatresie en de daarmee gepaard gaande fibrose er ook sprake is van een 'lekkende darm' en/of een verandering van het microbiom zullen we humaan materiaal gebruiken om translocatie markers in het bloed, het functioneren van de tight junctions en het microbiom te testen. Gegevens zullen worden gecorreleerd aan klinische uitkomsten zoals de mate van leverfibrose, het klaren van de geelzucht en transplantatie-vrije overleving. Patiënten met galwegatresie zullen worden vergeleken met kinderen met een

andere ziekte van de lever of de galwegen zoals kinderen met een choledochuscyste of PFIC/Alagille (deze hebben wel leverschade maar in tegenstelling tot kinderen met galwegatresie wel gal in de darm en minder inflammatie in de lever), evenals met 30 gezonde controle patienten (kinderen met: een liesbreuk / dunne darmstoma - die zijn even oud als kinderen met galwegatresie) en galwegatresie patienten die wel een transplantatie moeten ondergaan zullen vergeleken worden met kinderen met galwegatresie die overleven met eigen lever. Dit geeft inzicht in de relatie tussen darmbacterien, darmwandintegriteit en de progressie van leverfibrose.

Onderzoeksopzet

prospectief, exploratief onderzoek

Inschatting van belasting en risico

Er is noch belasting nog risico voor de kinderen. Er zijn geen extra invasieve handelingen zoals bipten of venapuncties. Het verzamelen van ontlasting uit de luier is ook niet belastend. Gedurende de Kasai procedure of welke andere procedure dan ook voor een leverziekte waarbij een Roux-Y reconstructie wordt uitgevoerd kan zonder enige moeite een klein gedeelte van de darm (waar de nietjes in zitten - en wat anders weggegooid wordt) worden bewaard voor onderzoek. Dit geldt ook voor de darm tijdens een partiele externe biliaire diversie (PEBD) voor PFIC/Alagille. Ook bij de controlegroep voor darmweefsel (kinderen met een dunne darmstoma) zal een stukje 'waste material' worden bewaard. Meestal wordt het laatste stukje darm vlak voor het stoma (1/2 - 1 cm) en/of de slijmfistel weggehaald om in *schoon en vers* darmweefsel een verbinding te kunnen leggen. Dit weefsel is onbruikbaar en wordt normaliter vernietigd. Tijdens al deze procedures wordt per definitie een biopsie van de lever genomen. Een klein deel van dit biopt zal gebruikt worden voor het huidige onderzoek. Dit geldt ook voor het afnemen van ascites en het reseceren van een lymfeklier gedurende de operatie: ook dit is routine zorg en daarmee niet belastend.

Het verzamelen van poep uit een luier is niet belastend of risicovol. Bij kinderen die een liesbreuk operatie ondergaan wordt standaard een infuus geprikt. Direct na het prikken van dit infuus zal wat bloed worden afgenomen. Dit is dus ook geen belasting en vormt geen risico. Dit geldt ook voor het bloed dat we verkrijgen bij de kinderen met een leverziekte: dit zal afgenomen worden tijdens een routine bloedafname.

Daar galwegatresie (evenals de andere lever-/galwegziekten uit dit onderzoek) alleen op de jongste kinderleeftijd voorkomt is het onmogelijk dit onderzoek uit te voeren op volwassenen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700RB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700RB
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

kinderen met een aandoening van lever of galwegen waarvoor chirurgie noodzakelijk is

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Volwassenen, aangeboren aandoeningen van het maag-darmkanaal, buikwanddefecten, extreme vroeggeboorte/laag geboortegewicht

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	03-09-2015
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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

Ander register

ID

NL53531.042.15

volgt