

Validatie van specifieke biomarkers voor de diagnose van endometriose.

Gepubliceerd: 20-09-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

De huidige prestaties van biomerkerhandtekeningen voor niet-invasieve diagnose, op basis van endometrium- en bloedmonsters in combinatie met een algoritme, zijn de volgende (bepaald tijdens eerdere studies): Gevoeligheids specificiteit PPV NPV...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Baarmoeder-, bekken- en ligamentum-latumafwijkingen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49755

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EndoSearch

Aandoening

- Baarmoeder-, bekken- en ligamentum-latumafwijkingen

Synoniemen aandoening

baarmoederaandoening, bekkenpijn en onvruchtbaarheid veroorzaakt door endometriumweefsel buiten de baarmoeder

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: 1988

Overige ondersteuning: Endodiag is funded by H2020 program

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: biologische monsters, diagnose, endometriose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten

De analytische validatie van biomarkers die worden geïdentificeerd bij de diagnose van endometriose zal gebaseerd zijn op de volgende resultaten:

- Immunohistochemie lokaliseringmarkering;
- Immunohistochemische markeersnelheid;
- Differentiaal-expressieprofiel van microRNA.

De mogelijkheid, met biomarkers en een bijbehorend algoritme, om onderscheid te maken tussen endometriosepatiënten versus gezonde controlepatiënten.

De primaire eindpunten worden bepaald op basis van analyseresultaten en zijn samengesteld uit gevoeligheid, specificiteit, NPV en PPV. Met deze criteria kan een conclusie worden getrokken over de kenmerkende prestaties van biomarkers bij de diagnose van endometriose.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

De analytische validatie van biomarkers voor de prognose van endometriose-recidief zal gebaseerd zijn op:

- Immunohistochemie lokaliseringmarkering;
- Immunohistochemische markeersnelheid;

- Differentiaal-expressieprofiel van microRNA.

De mogelijkheid, met biomarkers en een bijbehorend algoritme, om endometriose-patiënten te identificeren bij recidief na 2 jaar follow-up

De secundaire eindpunten worden bepaald op basis van analyseresultaten en zijn samengesteld uit gevoeligheid, specificiteit, NPV en PPV. Met deze criteria kan een conclusie worden getrokken over de prestaties van biomarkers voor het voorspellen van het terugkeren van endometriose voor elke patiënt.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

1. Context en huidige kennis

1.1. endometriose

Endometriose is een belangrijke en slopende gynaecologische aandoening die 10% van alle vrouwen in de reproductieve leeftijd treft, waarbij wereldwijd ongeveer 180 miljoen patiënten betrokken zijn. Ziektediagnose komt meestal meer dan negen jaar na manifestatie van de ziekte voor, vanwege niet-specifieke symptomen, ernstige chronische bekkenpijn en onvruchtbaarheid (bij 40% van de patiënten met endometriose), en ook door invasieve diagnose door chirurgie. Dit is een slopende en kostbare ziekte, die 78 miljard euro kost in de grote Europese landen en 79 miljard dollar in de Verenigde Staten elk jaar.

1.2. Etiologie en classificatie

Endometriose wordt veroorzaakt door weefsel dat de binnenkant van de baarmoeder bekleedt en zich buiten de baarmoeder ontwikkelt, in de buikholte, resulterend in laesies en / of verklevingen in gekoloniseerde organen en / of cysten van de eierstokken en soms inwerking op de hersenen en de longen.

Onder de drie belangrijkste etiologische hypothesen voor endometriose zijn: (i) retrograde menstruatie, (ii) embryogenese en (iii) in situ ontwikkeling van endometriose laesies. De overheersende hypothese is retrograde stroom van endometriale cellen naar de buikholte tijdens de menstruatie.

Endometriose is een complexe ziekte, met heterogene laesies als gevolg van hun lokalisatie (peritoneale, diepe en / of ovariële) of hun kleur (rood, wit, zwart, rood en zwart, enz.). De mate van ziekte varieert sterk tussen patiënten. Sommige patiënten hebben enkele kleine laesies, terwijl andere grote

ovarium endometriose cysten (endometriomas) en / of uitgebreide fibrose en verklevingen hebben in verschillende maten van ernst, leidend tot significante anatomische veranderingen in het bekkengebied.

De belangrijkste classificatie voor endometriose, van de American Fertility Society, herzien in 1985, wordt gebruikt door chirurgen om de ernst van elke graad van endometriose per stadium te classificeren. Deze classificatie is gebaseerd op intraoperatieve observatie van endometriose-implantaties in het peritoneum en / of ovariumgebied. Het stadium van de endometriose hangt af van de omvang en diepte. Verklevingen zijn ook opgenomen in de score, die hun dichtheid in aanmerking neemt.

1. Fase I komt overeen met rAFS-score van 1 tot 5.
2. Fase II komt overeen met de RAFS-score van 6 tot 15.
3. Fase III komt overeen met de RAFS-score van 16 tot 40.
4. Stadium IV komt overeen met de RAFS-score hoger dan 40.

Het is echter belangrijk om te begrijpen dat deze classificatie geen rekening houdt met de progressieve aard van de ziekte en geen voorspellende of prognostische waarde heeft. Inderdaad, sommige kleine anatomische vormen zijn zeer agressief in termen van onvruchtbaarheid, inefficiëntie van medicamenteuze behandeling en persistentie / recidief ondanks chirurgie. Daarentegen zijn sommige geavanceerde vormen volgens de classificatie (bijvoorbeeld grote cysten) eenvoudig toegankelijk door laparoscopie en komen niet terug.

1.3. Endometriose symptomen en impact

Patiënten met endometriose presenteren zich met ernstige, chronische pijn (menstruele krampen, dysmenorroe), invaliderende, vaak ondraaglijke pijn, vaak in de onderrug, het bekken en de buik, pijnlijk urineren en onregelmatige en buitensporige menstruatie, en onvruchtbaarheid bij meer dan 40% van de patiënten .

Endometriose verstoort het dagelijks leven van patiënten, hun sociale en professionele leven en bijgevolg hun fysieke en emotionele welzijn. De ziekte beïnvloedt ook de kwaliteit van hun leven als gevolg van chronische bekkenpijn, meervoudige operaties en hormonale behandelingen of IVF-cycli die gedoemd zijn te mislukken.

Endometriose wordt ook gekenmerkt door een hoge recidiefratio: 50% binnen twee jaar na de operatie.

Ondanks de hoge incidentie en prevalentie, wordt endometriose gediagnosticeerd met een gemiddelde vertraging van negen jaar, gedurende welke periode de ziekte voortgaat. De maatschappelijke kosten van endometriose bedragen 79 miljard dollar in de VS en 78 miljard euro in de belangrijkste Europese landen per jaar. Deze kosten zijn vergelijkbaar met de kosten van andere ziekten; bijvoorbeeld type II diabetes of de ziekte van Crohn. In Frankrijk bedragen de jaarlijkse kosten van endometriose ongeveer 21.000 euro per patiënt.

1.4. Huidige diagnose en behandeling van endometriose

Endometriose kan worden vermoed tijdens het klinische onderzoek, gecombineerd met beeldvormingstechnieken, zoals echografie en MRI. Deze technieken worden

echter alleen in de eerste regel gebruikt vanwege hun aanzienlijke beperkingen (afhankelijk van de operator en niet-specifiek). De gouden standaard voor endometriose-diagnose is laparoscopie onder algemene anesthesie, om een ?? endometriotische laesie-verwijdering en weefselanalyse door een patholoog uit te voeren. De diagnostische interventie is ook therapeutisch. Over het algemeen wordt de diagnose gesteld wanneer pijn ondraaglijk is voor de patiënt en / of wanneer de buikholte massaal wordt binnengevallen in ernstige vormen van de ziekte.

Despite these alarming key facts, there is no definitive treatment. The American Society for Reproductive Medicine (ASRM), describes endometriosis as a chronic disease requiring medical monitoring throughout a patient's life. This active monitoring helps to avoid multiple surgical interventions in favour of hormonal treatment. Unfortunately, these treatments are not specific, have limited efficacy and are often associated with irreversible side effects (loss of bone density, virilization, acne, depressive disorder, etc.). Any recurrence of debilitating chronic pain is evidence of the recurrence of endometriosis.

In more detail, therapeutic options combine surgical and medical treatments. Conservative surgery is an option frequently used:

- Operative laparoscopy (most frequent treatment). Some patients require over ten surgical procedures. These surgeries are often extreme and radical with organ ablation (bladder, terminal colon, hysterectomy, ovariectomy), and a greater risk of significant complications and morbidity. The chances of conception after a second surgery are two times less than after a first surgery because of decreased ovarian reserve.

- Hysterectomy with ovariectomy and excision of all the lesions in situ to prevent any risk of recurrence (often the "last resort" procedure).

Endometriosis drug therapies most commonly used:

- Non-steroidal anti-inflammatory drugs to relieve pain.
- Hormonal treatments to block the gonadotropic axis and inhibit lesion growth.

These hormonal treatments include:

- Progestogens and combined oral contraceptives (COC)
- LH-RH agonists. This treatment cannot be prescribed for more than one year because of significant adverse effects (loss of bone density)
- Danazol (serious virilization side effects)

To improve management of the endometriosis patient, it is essential to:

- Diagnose the disease earlier with a non-invasive and reliable method;
- Monitor the patient and her disease to assess treatment efficacy and early detection of recurrence;

This will allow detection, from the first symptoms, of women with endometriosis, and avoid therapeutic wandering and multiple visits and unsuitable treatments. The objective is also to improve individual patient monitoring to prevent recurrence and multiple surgeries. Finally, the

preservation of fertility and the possibility of procreation are also a major challenge.

2. General description of the research

The study described in this protocol deals exclusively with specific biomarkers in the endometrium and in the blood in order to validate the analytical specificity and sensitivity of endometriosis biomarkers in view of:

- early diagnosis of endometriosis;
- prognosis of disease recurrence for patients with endometriosis.

Endodiag will analyse several biomarkers using ImmunoHistoChemistry (IHC) and molecular biology techniques on human samples collected by investigators. These results, in correlation with clinical data from patients, will confirm the diagnostic and prognostic potential of the identified biomarkers in relation to endometriosis.

3. Summary of preclinical and clinical data

This project of, 1) diagnosis of endometriosis based on endometrial and/or blood samples and, 2) prognosis regarding disease recurrence, has already been investigated during a retrospective study on human samples in the context of which we have already obtained an authorization from the French Ministry of Higher Education and Research (date 02/12/2013, ref. No. DC-2013-1878) to store and prepare human samples for research purposes (named CODECOH).

3.1. Diagnosis from blood sample

Gold standard for the diagnosis of endometriosis is laparoscopy surgery, also allowing to treat by excision the visible endometriosis lesions. Currently, no signature of circulating biomarkers to diagnose endometriosis has been validated. Several research teams, including Endodiag, have studied the potential role of microRNAs in the development of the disease, because they have been described as regulating the expression of genes identified as implicated in the pathogenesis of endometriosis.

A study carried out on 51 serum samples (36 patients and 15 controls) allowed the identification of microRNAs of interest after clustering, some being low expressed (8) and others overexpressed (4) in patients. These biomarkers have been described as intervening in cellular functions potentially related to the ethiopathology of endometriosis (embryology, cell cycle, DNA replication, chromatic architecture, intracellular signalling, proteolysis and vesicular transport ...). These results have been patented.

Endodiag licensed the patent from this comparative study of blood samples from patients (aged 18-45 years) followed for endometriosis and controls (who had laparoscopic surgery for other indications and during which absence of endometriosis has been validated). Proteomic analyses and circulating biomarkers research allowed to identify microRNAs expressed differentially between 5000/5000

Nombre maximal de caractères : 5000

Ondanks deze alarmerende feiten, is er geen definitieve behandeling. De

American Society for Reproductive Medicine (ASRM) beschrijft endometriose als een chronische ziekte die medische controle vereist gedurende het leven van een patiënt. Deze actieve monitoring helpt om meerdere chirurgische ingrepen ten gunste van hormonale behandeling te voorkomen. Helaas zijn deze behandelingen niet specifiek, hebben ze een beperkte werkzaamheid en gaan ze vaak gepaard met onomkeerbare bijwerkingen (verlies van botdichtheid, virilisatie, acne, depressieve stoornis, enz.). Elke herhaling van slopende chronische pijn is het bewijs van het terugkeren van endometriose.

Meer in het bijzonder combineren therapeutische opties chirurgische en medische behandelingen.

Conservatieve chirurgie is een vaak gebruikte optie:

- Operatieve laparoscopie (meest voorkomende behandeling). Sommige patiënten hebben meer dan tien chirurgische ingrepen nodig. Deze operaties zijn vaak extreem en radicaal met orgaanablatie (blaas, terminale colon, hysterectomie, ovariëctomie) en een groter risico op significante complicaties en morbiditeit. De kans op conceptie na een tweede operatie is twee keer minder dan na een eerste operatie vanwege een verminderde ovariële reserve.
- Hysterectomie met ovariëctomie en excisie van alle letsels in situ om herhaling te voorkomen (vaak de "laatste redmiddel" -procedure).

Medicijnen voor endometriose worden het meest gebruikt:

- Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen om pijn te verlichten.
- Hormonale behandelingen om de gonadotrope as te blokkeren en de groei van laesies te remmen.

Deze hormonale behandelingen omvatten:

- Progestogenen en gecombineerde orale anticonceptiva (COC)
- LH-RH-agonisten. Deze behandeling kan niet langer dan een jaar worden voorgeschreven vanwege significante nadelige effecten (verlies van botdichtheid)
- Danazol (ernstige bijwerkingen door virilisatie)

Om het management van de endometriose-patiënt te verbeteren, is het essentieel om:

- Diagnose van de ziekte eerder met een niet-invasieve en betrouwbare methode;
- Monitor de patiënt en haar ziekte om de werkzaamheid van de behandeling en de vroege detectie van een recidief te beoordelen;

Dit maakt detectie vanaf de eerste symptomen van vrouwen met endometriose mogelijk en vermijdt therapeutische zwervende en meervoudige bezoeken en ongeschikte behandelingen. Het doel is ook de individuele patiëntbewaking te verbeteren om herhaling en meerdere operaties te voorkomen. Tot slot, het behoud van de vruchtbaarheid en de mogelijkheid van voortplanting zijn ook een grote uitdaging.

2. Algemene beschrijving van het onderzoek

De studie beschreven in dit protocol heeft uitsluitend betrekking op specifieke biomarkers in het endometrium en in het bloed om de analytische specificiteit en gevoeligheid van endometriose biomarkers te valideren met het oog op:

- vroege diagnose van endometriose;
- prognose van terugkeer van de ziekte bij patiënten met endometriose.

Endodiag zal verschillende biomarkers analyseren met behulp van ImmunoHistoChemistry (IHC) en technieken voor moleculaire biologie op menselijke monsters verzameld door onderzoekers. Deze resultaten, in samenhang met klinische gegevens van patiënten, zullen het diagnostische en prognostische potentieel van de geïdentificeerde biomarkers met betrekking tot endometriose bevestigen.

3. Samenvatting van preklinische en klinische gegevens

Dit project van, 1) diagnose van endometriose op basis van endometriale en / of bloedmonsters en, 2) prognose met betrekking tot terugkeer van de ziekte, is reeds onderzocht tijdens een retrospectieve studie van menselijke monsters in de context waarvan we al een autorisatie verkregen hebben van de Frans Ministerie van Hoger Onderwijs en Onderzoek (datum 02/12/2013, ref. Nr. DC-2013-1878) voor opslag en voorbereiding van menselijke monsters voor onderzoeksdoeleinden (CODECOH genaamd).

3.1. Diagnose van bloedmonster

De gouden standaard voor de diagnose van endometiose is een laparoscopische operatie, waarbij ook de zichtbare endometriose-laesies door excisie kunnen worden behandeld. Momenteel is geen handtekening van circulerende biomarkers voor de diagnose van endometriose gevalideerd. Verschillende onderzoeksteams, waaronder Endodiag, hebben de mogelijke rol van microRNA's in de ontwikkeling van de ziekte bestudeerd, omdat ze zijn beschreven als regulerend voor de expressie van genen waarvan is vastgesteld dat ze betrokken zijn bij de pathogenese van endometriose.

Een studie uitgevoerd op 51 serummonsters (36 patiënten en 15 controles) maakte de identificatie van microRNA's van belang na clustering mogelijk, waarvan sommige laag tot expressie werden gebracht (8) en anderen tot overexpressie werden gebracht (4) bij patiënten. Deze biomarkers zijn beschreven als interventies in cellulaire functies die mogelijk gerelateerd zijn aan de ethiopathologie van endometriose (embryologie, celcyclus, DNA-replicatie, chromatische architectuur, intracellulaire signalering, proteolyse en transport van blaasjes ...). Deze resultaten zijn gepatenteerd. Endodiag heeft het patent in licentie gegeven van deze vergelijkende studie van bloedmonsters van patiënten (in de leeftijd van 18-45 jaar) gevolgd voor endometriose en controles (die laparoscopische chirurgie hadden voor andere indicaties en waarbij de afwezigheid van endometriose is gevalideerd). Proteomische analyses en circulerend biomarkersonderzoek liet toe om microRNA's te identificeren die differentieel tot expressie werden gebracht tussen de twee groepen (patiënten versus controles).

Een retrospectief valideringsonderzoek met 60 serummonsters, verzameld tijdens het eerste onderzoek en uitgevoerd in Endodiag-laboratoria, valideerde de prestaties van de goedgekeurde handtekening (gevoeligheid 90%, specificiteit 87%, PPV 88% en NPV 90%). De analytische validatie van deze handtekening zal

worden uitgevoerd binnen het kader van dit protocol en moet resulteren in de definitie van een diagnostische kit, die zelf klinisch zal worden gevalideerd in een tweede onderzoek.

3.2. Endometriose-diagnose van endometriumbiopsie

Verschillende publicaties hebben aangetoond dat er biologische verschillen zijn tussen endometrium endometriose en een gezond endometrium. Deze informatie biedt het perspectief voor niet-invasieve diagnose van endometriummonsters. We hebben ons eigen onderzoeksprogramma op endometriose-specifieke endometriale biomarkers uitgevoerd en we hebben een 8 biomerker-handtekening geïdentificeerd met hoge specificiteit en gevoeligheid voor endometriose-diagnose. De huidige prestaties van onze biomerkerhandtekeningen zijn: gevoeligheid 95%, specificiteit 88%, PPV 85% en NPV 95%.

- Ontdekking van biomarkers: Endodiag is gebaseerd op 20 jaar endometrioseonderzoek uitgevoerd door de twee oprichters om een eerste panel van 35 biomarkers te identificeren. Ze behoren tot signaleringsroutes: angiogenese, immuun- en inflammatoir systeem, hormonale, migratie, proliferatie en stamcellen.
- Kwalificatie van de geïdentificeerde biomarkers in 2015: deze 35 biomarkers werden bestudeerd in een eerste retrospectieve studie van 55 endometriale biopsieën ingebed in paraffine. IHC-analyse werd uitgevoerd en de correlatie tussen biomarkers-expressie en resultaten van diagnose door laparoscopie werd onderzocht. Deze studie valideerde de analytische methode, IHC, als robuust en betrouwbaar. Vervolgens valideerden we de geïdentificeerde biomarkers voor diagnostische doeleinden.
- Verificatie van de biomarkers in 2016: op basis van de eerdere studieresultaten hebben we een prospectieve studie uitgevoerd bij 80 patiënten die werden behandeld in 3 klinische centra (Saint Louis, Verenigde Staten, Fribourg, Zwitserland en Parijs, Frankrijk) om de diagnostische waarde van biomarkers te valideren. De analyse keek naar de correlatie tussen expressie van biomarkers en laparoscopische diagnose. De resultaten werden geanalyseerd door een externe datamining- en biostatistische dienstverlener om de meest relevante biomarkercombinatie te identificeren en om patiënten te scheiden van controles binnen een heterogene populatie met hoge sensitiviteit en specificiteit.

Deze combinatie van 8 biomarkers is geassocieerd met een interpretatie-algoritme om patiënten te onderscheiden van controles en endometriose te diagnosticeren met zekerheid met behulp van een endometriaal monster.

De validatiestudie die in dit protocol wordt voorgesteld, zal de geïdentificeerde biomarkers analytisch valideren. Het uiteindelijke doel is om een niet-invasieve diagnostische kit te ontwikkelen.

Doel van het onderzoek

De huidige prestaties van biomerkerhandtekeningen voor niet-invasieve diagnose,

op basis van endometrium- en bloedmonsters in combinatie met een algoritme, zijn de volgende (bepaald tijdens eerdere studies):

Gevoeligheids

specificiteit PPV NPV

EndoSearch endometrium 95% 88%

85% 95%

EndoSearch bloed 90%

87% 88% 90%

Het doel van deze studie is om ten minste de volgende prestaties te verkrijgen in een groot cohort:

Gevoeligheids

specificiteit PPV NPV

EndoSearch endometrium 85% 85%

85% 85%

EndoSearch-bloed 85%

85% 85% 85%

Onderzoeksopzet

1. Studietype

Deze studie is een multicenter, internationaal, prospectief, open-label onderzoek, uitgevoerd op twee patiëntcohorten: één "met endometriose" en de andere "zonder endometriose".

Endodiag heeft al een machtiging om menselijke monsters te importeren en de lijst met buitenlandse bijdragers zal worden bijgewerkt wanneer het project wordt goedgekeurd. Het belangrijkste doel is de analytische validatie van biomarkers die zijn geïdentificeerd voor de diagnose van endometriose. Het secundaire doel is de prognose van ziekterecidief na een operatie voor elke patiënt.

Er wordt geen randomisatie en blinding uitgevoerd omdat het onderzoek geen geneesmiddelen of een medisch hulpmiddel voor menselijk gebruik omvat.

Zowel de patiënt als de gezondheidswerker kennen de gezondheidsstatus van de patiënt: endometriose hebben of niet.

2. Studieduur, chronologie en duur van elke periode

Totale studieduur: 2 jaar en 9 maanden

Inclusieperiode: gedurende 9 maanden, tot het bereiken van 975 patiënten.

Periode van deelname van de patiënt: 2 jaar: opname van de patiënt, operatie en follow-up van de patiënt gedurende twee jaar na de operatie.

3. Uitsluitingsperiode van een ander klinisch onderzoeksprotocol

Patiënten kunnen deelnemen aan andere biomedische onderzoeksprotocollen, behalve als het doel van het onderzoek de beoordeling is van een innovatieve therapie voor endometriose of een andere ziekte; bijv. een nieuw medicijn. Een behandeling kan de aard van verzamelde biologische monsters veranderen en bijgevolg kunnen de analyseresultaten verschillen en een bias introduceren.

4. Experimenteel plan - praktisch proces

In deze studie begint het traject van de patiënt bij de pre-operatieve consultatie, wanneer de arts aangeeft dat zij in aanmerking komt voor deelname aan het onderzoek. Als de patiënt geïnteresseerd is in de studie, geeft haar arts haar de informatiebrief en geïnformeerde toestemming om haar op de hoogte te stellen van alle onderzoekscondities.

Wanneer de patiënt alle nodige informatie heeft geleerd, kan zij onmiddellijk het toestemmingsformulier ondertekenen in duplicaatkopie (de ene bewaard door de patiënt en de andere door het centrum), of de tijd nemen om na te denken over haar deelname. Het toestemmingsformulier moet noodzakelijkerwijs worden ondertekend en worden teruggestuurd naar het centrum voorafgaand aan het verzamelen van persoonlijke gegevens, chirurgische ingrepen en het verzamelen van monsters. De patiënt bewaart de informatiebrief en een kopie van het ondertekende toestemmingsformulier. Deze informatie zal toegankelijk zijn op het speciale webplatform voor patiënten.

Nadat het toestemmingsformulier is ondertekend, zal de arts de vragenlijsten "patiëntendossier" en "medische geschiedenis" in het e-CRF invullen op basis van door de patiënt verstrekte informatie. Deze gegevens worden verzameld tijdens het consult en de arts zal een vakje aanvinken "verzendsplatform login e-mail naar de patiënt" en een e-mail zal automatisch naar de patiënt worden gestuurd, waardoor verbinding en het invullen van de vragenlijsten mogelijk wordt.

Op deze manier heeft de patiënt via internet toegang tot speciale online vragenlijsten. Zij zal de secties "Patiëntendossier", "Uw medische geschiedenis", "Uw gezondheidsgegevens" en "Kwaliteit van leven" kunnen invullen.

De definitieve bevestiging van opname door de patiënt in het onderzoek wordt gedaan door haar arts, afhankelijk van de bevindingen tijdens laparoscopische chirurgie. Deze operatie is bedoeld om patiënten met endometriose of een andere procedure voor een niet-endometriose-aandoening te diagnosticeren of te behandelen. Tijdens deze operatie zal de arts monsters verzamelen die bedoeld zijn om door de sponsor te worden gebruikt voor onderzoeksdoeleinden met endometriose.

Een deel van het monster is gereserveerd voor de pathologieafdeling om de aanwezigheid of afwezigheid van endometriose te diagnosticeren; het andere deel wordt voor onderzoeksdoeleinden naar Endodiag gestuurd. De patiënt wordt officieel alleen opgenomen na diagnostische bevestiging van endometriose voor "endometriosecategorie van patiënt" en "niet-endometriosecategorie voor controlepatiënt". Elke patiënt voor wie een endometriumbiopsie werd verzameld, zal worden opgenomen in de studie, in de groep "endometriosepatiënt" of in de "controlegroep"; er zal geen bemonstering plaatsvinden zonder opname van de patiënt in het onderzoek.

Na de operatie zal de arts alleen, zonder de patiënt, de sectie "chirurgie" van de vragenlijst in de e-CRF invullen.

De patiënt zal het gebruikelijke medische zorgpad volgen dat door haar arts is vastgesteld voor follow-up na de operatie.

Een jaar na de operatie zal de patiënt per e-mail worden benaderd om te

antwoorden op de vragenlijst "1 jaar follow-up" op het speciale webplatform. Twee jaar na de operatie zal de patiënt per e-mail worden benaderd om te antwoorden op de vragenlijst "2 jaar follow-up" op het speciale webplatform.

Het einde van de patiëntenparticipatie in het onderzoek komt 2 jaar na de operatie.

De onderzoeken, monsterneming en consulten zijn meestal:

- Bezoeken: 1e consult, pre-operatief bezoek, operatie, postoperatief bezoek, afhankelijk van door arts vastgesteld tijdschema;
- Medische procedures: laparoscopische chirurgie;
- Bemonstering: endometriose laesies, cysten van de eierstok, indien van toepassing, bedoeld voor histologische analyse (1 cm), 1 buisje van 5 ml peritoneale vloeistof of, bij gebrek daaraan, peritoneale lavage.

Medische onderzoeken, bemonstering en extra bezoeken die speciaal zijn uitgevoerd voor onderzoeksdoeleinden zijn:

- Bezoeken: geen extra bezoek;
- Medische procedures: geen aanvullende procedures anders dan die al zijn gepland voor de gebruikelijke medische zorg voor patiënten;
- Bemonstering: endometriale biopsie met Cornier Pipelle (max. 2 cm) en 4 buizen met 5 ml bloed.

De biologische monsters worden verzameld tijdens laparoscopische chirurgie; endometriale bemonstering wordt uitgevoerd met een intravaginale Cornier Pipelle (verstrekt in de bemonsteringsset) en bloedafname wordt uitgevoerd vóór anesthesie of tijdens een operatie door een verpleegkundige in het klinische centrum.

Monsters worden verzameld in de bemonsteringsset die door de sponsor wordt geleverd. Deze set bestaat uit alle benodigde containers voor elk type monster:

- 2 tubes van 5 ml met EDTA om bloed te verzamelen;
- 2 tubes van 5 ml bloedvrij om serum te verzamelen;
- 1 tube van 5 ml met heparine om peritoneale vloeistof te verzamelen;
- 2 containers van elk 5 ml formaline om endometriotische laesies en een endometriumbiopsie te verzamelen;
- 1 container met 20 ml formaline om ovariumcysten te verzamelen;
- 1 container met kweekmedium om endometriose laesies te verzamelen;
- 1 container met 2 ml RNAlater voor de endometriale biopsie.

Het bevat ook de Cornier Pipelle die nodig is voor het uitvoeren van endometriale weefselmonsters.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie is een laparoscopie die gepland is voor diagnose of behandeling van endometriose (endogroep) of een andere indicatie (controlegroep). De operatie wordt niet speciaal uitgevoerd voor de studiebehoeften.

Inschatting van belasting en risico

Samenvatting van voorspelbare en bekende voordelen en risico's voor studiedeelnemers

1. Voordelen voor patiënten

Er is geen direct klinisch voordeel voor de deelnemers aan dit onderzoek. Monsters en klinische gegevens worden alleen voor onderzoeksdoeleinden gebruikt. Laboratoriumanalyses uitgevoerd op monsters (IHC en moleculaire biologie) en op geanonimiseerde gegevens (statistische studies en waarschijnlijkheidsberekeningen) zullen niet onmiddellijk informatie opleveren over de gezondheid van patiënten en zijn zonder consequenties voor hun medische zorg.

Studie resultaten kunnen leiden tot de ontwikkeling van op de markt gebrachte producten, zonder financieel voordeel voor patiënten.

2. Risico's voor patiënten

Bekende en te verwachten risico's voor onderzoeksdeelnemers houden hoofdzakelijk verband met chirurgische ingrepen die worden uitgevoerd als onderdeel van de patiëntenzorg (laparoscopische chirurgie onder algemene anesthesie, endometriotische laesiebiopsie, peritoneale vloeistofbemonstering) en monsters die specifiek zijn voor het onderzoek (bloedmonsters en endometriumbiopsie). Zoals hieronder wordt uitgelegd, komen sommige verzamelde weefsels voort uit uitgebreide bemonstering in de chirurgische context van de gebruikelijke medische zorg voor patiënten en sommige andere worden specifiek voor de onderzoeksstudie gedaan.

De hieronder genoemde risico's differentiëren geen specifieke medische procedures voor onderzoek en procedures die al zijn gepland in de medische zorg van de patiënt.

1) Risico's gerelateerd aan laparoscopie

- Post-operatieve pijn kan optreden vanwege cutane incisies;
- Verschijnselen van voorbijgaande aard: duizeligheid, slaperigheid, vermoeidheid, concentratiestoornissen, buikpijn en / of rugpijn;
- Zeer zeldzame maar ernstige complicaties die een spoedbehandeling vereisen: hemorragie, fistels, orgaan- of bloedvatletsels als gevolg van instrumentinjectie;
- Onmogelijkheid om de chirurgische ingreep uit te voeren (verklevingen, gevolgen van eerdere operaties, anatomische anomalie, technische problemen, onverwachte complicaties, enz.), Waarbij het stoppen van de operatie of het overschakelen naar de traditionele procedure, laparotomie (open buik) noodzakelijk is.

2) Risico's gerelateerd aan algemene anesthesie

- Geprojecteerde schouderpijn als gevolg van CO₂-gas dat aan het einde van de operatie niet is geëvacueerd;

- Misselijkheid, braken na het ontwaken;
- Zere keel, heesheid, slikproblemen, dentale laesies als gevolg van de introductie van het ademhalingshulpmiddel;
- Zenuw-, spier- en huidbeschadiging: tijdelijke verdoving of reversibele verlamming;
- geheugenstoornissen, verminderd concentratievermogen;
- Roodheid of pijn bij de injectieplaats van de anesthesie;
- Zeer zelden (één keer in enkele honderdduizenden gevallen): ernstige reacties tijdens anesthesie: allergie voor anesthetica, hartstilstand, verstikking.

3) Risico's gerelateerd aan bloedtekenen

- Incident: hematoom als gevolg van zeer strakke tourniquet, moeilijke bemonstering (niet-zichtbaar, te diep, zeer dunne aderen, mobiel, herhaalde puncties, vroege sclerose, onrustig gedrag van de patiënt), duizeligheid (angst)
- Ongeval: naaldpunctie (besmetting met hepatitis B, C of Delta of HIV), mediane zenuwpunctie (reversibele zenuwlaesie, zeer zelden een defect in een motor of sensorische zenuw), hypocalciëmie: diabetische coma, syncope (volledig bewustzijnsverlies voor ongeveer 10 seconden)

4) Risico's gerelateerd aan endometriale biopsie, in volgorde van toenemende waarschijnlijkheid

- Aanzienlijke bloeding;
- Bloeding gedurende meer dan twee dagen na biopsie;
- Klein bloedverlies en ongemak;
- Koorts of koude rillingen;
- Infectie;
- Ernstige pijn in de onderbuik;
- Abnormale en / of stinkende vaginale afscheiding

5) Risico's gerelateerd aan de inzameling van peritoneale vloeistoffen

- Bloeden op het punctie gebied, zelfs intraperitoneale bloeding;
- secundaire infectie van de vloeistof;
- Intestinale laesie;
- Verlies van eiwitten en elektrolyten;
- Flauwvallen, zelfs vasovagale shock, vooral wanneer de uitputting te snel is.

Contactpersonen

Publiek

1988

Endodiag, Pépinière d'entreprise Génopole, 4 rue Pierre Fontaine -
Evry 91058

FR

Wetenschappelijk

1988

Endodiag, Pépinière d'entreprise Génopole, 4 rue Pierre Fontaine -
Evry 91058
FR

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)

Vrijwillige patiënten met endometriose

- * Vrouwen van 18 tot 45 jaar
- * Patiënten met verdenking op endometriose; geassocieerde adenomyose wordt geaccepteerd
- * Geïnformeerde, vrijwillige ondertekening van het toestemmingsformulier
- * Patiënt die laparoscopie nodig heeft voor endometriose (eerste procedure of herhaling), ongeacht het type endometriose (oppervlakkig, eierstok of diep)
- * Mogelijkheid van follow-up voor 2 jaar., Gezonde vrijwillige patiënten
- * Vrouwen van 18 tot 45 jaar
- * Geïnformeerde, vrijwillige ondertekening van het toestemmingsformulier
- * Patiënt die laparoscopie nodig heeft voor een andere indicatie dan endometriose, adenomyose, uteriene fibromen en andere fibroïde pathologieën (voorbeeld van mogelijke operaties: sterilisatie van de eileiders, niet-fibroid cyste van de eierstokken, urine-incontinentie waarvoor ureterinterventie vereist is).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Vrijwillige patiënten met endometriose

- * Weigering of taalkundig of psychisch onvermogen om geïnformeerde toestemming te ondertekenen
- * Geen internettoegang of weigering om nieuwe technologieën te gebruiken
- * Minderjarigen (jonger dan 18 jaar)
- * Zwangerschap of borstvoeding
- * Menopauze
- * Bewijs van adenomyose alleen, zonder endometriose
- * Elke metabole, endocriene, chronische infectieuze of kwaadaardige pathologie.
- * Negatief resultaat voor endometriose bij visueel en histologisch onderzoek door patholoog in het klinische centrum, Gezonde vrijwillige patiënten
- * Weigering of taalkundig of psychisch onvermogen om geïnformeerde toestemming te ondertekenen
- * Geen internettoegang of weigering om nieuwe technologieën te gebruiken
- * Minderjarigen (jonger dan 18 jaar)
- * Zwangerschap of borstvoeding
- * Menopauze
- * Elke metabole, endocriene, chronische infectieuze of kwaadaardige pathologie.
- * Positief resultaat voor endometriose bij visueel en histologisch onderzoek door patholoog in het klinisch centrum.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	14-10-2019

Aantal proefpersonen: 65
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-09-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-06-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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
Ander register	2017-A01445-48
CCMO	NL68861.098.19