

Oxylipines en lipoxxygenases in cholestatische jeuk

Gepubliceerd: 26-02-2021 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

De vraagstelling is: Zijn de verhoogde concentraties van oxylipines in jeukende cholestatische patiënten verantwoordelijk voor de typische jeuk bij cholestase door het activeren van TRPA1/TRPV1?

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Lever- en galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON50822

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

OeLiCJ

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

cholestatisch jeuk, cholestatische pruritus

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Stichting Dioraphte

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cholestase, Jeuk, Lipoxxygenases, Oxylipines

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het vergelijken van oxylipine concentraties in jeukende cholestatische patiënten met niet jeukende cholestatische patiënten en gezonde patiënten.

Secundaire uitkomstmaten

Als tweede willen we evalueren of er een mogelijke associatie is tussen jeuk en verhoogde concentraties oxylipines in verschillende subgroepen.

Als derde willen we evalueren of lipoxigenases expressie is verhoogd in jeukende patiënten en daarmee de verantwoordelijke "bron" van oxylipines.

Ten vierde willen we het effect evalueren van bekende therapieën voor cholestatische jeuk op lipoxigenase expressie en oxylipine concentraties.

Als vijfde willen we het "bronorgaan" van oxylipines bepalen (huid en/of leukocyten).

Als laatste willen we aantonen welke lipoxigenase(n) verantwoordelijk zijn in jeukende cholestatische patiënten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronische cholestase leidt frequent tot chronische jeuk, een symptoom dat ondraaglijk is voor de patiënt. De oorzaak van deze jeuk is onbekend. Endoscopische of chirurgische interventies zijn alleen zinvol wanneer er een obstructie is in de grote extrahepatische galgangen. Daarnaast heeft een medicamenteuze aanpak slechts beperkt effect. We hebben recent een groep stoffen, genaamd oxylipines, ontdekt die stapelen in het bloed van deze patiënten. Deze stoffen spelen waarschijnlijk een rol in deze vorm van jeuk. aangezien ze TRPA1 activeren, een pruriceptor die in toenemende mate herkend en geassocieerd wordt als een chemische sensor op pijn- en jeuk neuronen. Om onze hypothese te toetsen dat oxylipines een causaal verband hebben met

cholestatistische jeuk, willen we een screening uitvoeren op plasma, serum en huid op oxylipines d.m.v. een HPLC-MS, om te kijken of deze oxylipines aanwezig zijn in verhoogde concentraties. Daarnaast willen we q-PCR's uitvoeren om te kijken naar verschillende genen, onder andere genen die coderen voor de producenten van oxylipines, zogenaamde lipoxygenases. Leukocyten zijn nodig omdat we verwachten dat leukocyten geïnduceerd worden om lipoxygenases tot expressie te brengen tijdens cholestase. Huidbemonstering gaat door middel van tape stripping (van het stratum corneum). Het gebruik van muismodellen in deze studie is niet mogelijk, aangezien cholestatistische muizen geen jeuk ontwikkelen.

Doel van het onderzoek

De vraagstelling is: Zijn de verhoogde concentraties van oxylipines in jeukende cholestatistische patiënten verantwoordelijk voor de typische jeuk bij cholestase door het activeren van TRPA1/TRPV1?

Onderzoeksopzet

Observationeel onderzoek

Inschatting van belasting en risico

Een venapunctie is minimaal invasief; er is een klein risico op een hematoom. Er zijn geen serieuze complicaties bekend.

Stansbiopten van de huid is de standaardbiopsie methode in dermatologische zorg, en staat bekend om zijn minimale invasiviteit, en lage complicatierate (expert opinion; geen cijfers bekend). Mogelijke complicaties zijn een reactie op de verdoving, een (na)bloeding, een infectie of keloid vorming.

Huidbemonstering d.m.v. tape stripping is niet invasief en pijnloos. Mogelijke complicaties zijn lokale roodheid en irritatie.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 69-71
Amsterdam 1105 BK
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 69-71
Amsterdam 1105 BK
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

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

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Studiedeelnemers moeten informed consent af kunnen geven en bij een van de volgende subgroepen horen:

A. Patienten van 18 jaar of ouder gediagnosticeerd met niet-erfelijk hepatobiliaire ziekten leidend tot cholestase, e.g.:

Primaire scleroserende cholangitis (PSC)

-Gebaseerd op verhoogd serum alkalisch fosfatase en gammaGT en karakteristieke leasies op ERCP en/of MRCP.

Primaire biliaire cholangitis (PBC)

-Gebaseerd op minimaal 2 van de 3 criteria: geschiedenis van verhoogd alkalisch fosfatase voor minimaal 6 maanden, een lever biopsie passen bij PBC, positief voor anti-mitochondriaal antilichamen (titer) (of als laag een titer voor anti-GP210 en/of anti-SP100 en/of anti-PDC-E2 antilichamen)

Maligne cholestatische aandoeningen (e.g. cholangiocarcinoom)

-Gebaseerd op de criteria van de subdiagnose.

B. Patienten lijdend aan erfelijke cholestatische aandoeningen (patienten jonger dan 18 jaar zijn uitgesloten voor stans- huidbiopten)

Progressieve familiale intrahepatische cholestase (PFIC)

- Gebaseerd op bevestigde mutaties in het ATP8B1 gen, ABCB11 gen of ABCB4 gen. Alagille syndroom
- Gebaseerd op bevestigde mutaties in het JAG1 of NOTCH2 gen.
- C. Patienten van 18 jaar of ouder die lijden aan intrahepatische cholestase van de zwangerschap,
- Gebaseerd op: pruritus in de zwangerschap, verhoogd serum ALAT activiteit en verhoogde galzouten na vasten na uitsluiting van andere oorzaken van afwijkende leverchemie en/of jeuk. De serum lever testen en galzouten (gevast) moeten normaliseren na de zwangerschap.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Mogelijke deelnemers die beschouwd kunnen worden als een kwetsbare populatie worden uitgesloten van deelname in deze studie.

1. Klinische onstabiele patiënten (als zodanig beschouwd door hun behandelend arts)
2. Patiënten met een bevestigde infectie
3. Patiënten met een dermatologische aandoening anders dan het huidfenotype geassocieerd met cholestase
4. Patiënten opgenomen op de intensive care
5. Patienten lijdend aan jeuk als een resultaat van cholestase voor minder dan 3 maanden.
6. Patienten lijdend aan een andere leveraandoening dan genoemd in de inclusiecriteria

Onderzoekopzet

Opzet

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

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart

(Verwachte) startdatum:	09-03-2021
Aantal proefpersonen:	220
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	NL75400.018.20