

Alfa-1-antitrypsine deficiëntie in een divertikel ziekte populatie.

Gepubliceerd: 13-06-2016 Laatste bijgewerkt: 19-03-2025

Primary Objective: Bepalen van de prevalentie van A1AT pathologie door middel van genotypering in patienten met en zonder divertikels
Secondary Objective: Bepalen of de populatie met A1AT pathologie vaker een episode van diverticulitis doormaakt, of...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Divertikelaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON47360

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ALADDIN-study

Aandoening

- Divertikelaandoeningen

Synoniemen aandoening

darmwand uitstulping, divertikelziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Noordwest Ziekenhuisgroep

Overige ondersteuning: Subsidie is aangevraagd en toegekend door Tergooi ziekenhuis en Noordwest academie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Alfa-1-antitrypsine pathologie, Diverticulitis, Diverticulose, Divertikel ziekte

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De hoofd exposure factor is alfa-1-antitrypsine pathologie.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire hoord exposure factoren zijn:

- Concentratie A1AT
- Ontstekeings parameters
- Risico factoren voor het ontwikkelen van diverticular disease zoals
 - * Genetische factoren
 - o Familie anamnese
 - * Omgevingsfactoren:
 - o Vezelarm diet
 - o Obesitas
 - o Verminderde lichamelijke activiteit
 - o Gebruik van corticosteroiden
 - o Gebruik van NSAIDs
 - o Alcohol
 - o Caffeine inname
 - o Roken
 - o Polycysteuze nieren
 - * Epidemiologische factoren
 - o Leeftijd

- o Geografie
- o Leefstijl
- o Etniciteit

Andere studie parameters zijn

Klinische beloop:

- Diverticulitis gerelateerde ziekenhuis opnames
- Aantal dagen van ziekenhuisopname gerelateerd aan diverticulitis
- Heeft chirurgische ingrepen nodig vanwege diverticulitis
- Ontstekings parameters (CRP, leucocyten) tijdens een diverticulitis
- Hinchey score
- Complicatie tijdens de diverticulitis episode

Omdat A1AT een acute fase eiwit is zal dit ook een interactie aangaan tijdens een ontstekingsproces. De concentratie van dit eiwit wordt ook beïnvloed door kanker, leverziekten, zwangerschap, oestrogeen, bloedtransfusies. Om deze reden wordt er een genotypering uitgevoerd om de diagnose A1AT pathologie te bevestigen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De incidentie van diverticulose en diverticulitis is wereldwijd aan het toenemen. Hierdoor wordt deze aandoening een significante last voor de nationale gezondheidszorgsystemen. Diverticulose is de meest voorkomende pathologische bevinding tijdens routinematig colonoscopie onderzoek. Het kan

leiden tot diverticulitis en bloeding van de divertikels. Overgewicht, roken en verschillende erfelijke factoren verhogen voor elk individu de kans op het ontwikkelen van diverticulose. De pathologische mechanismen die ten grondslag liggen aan de vorming van divertikels zijn onbekend. De meest dominante theorie uit 1971 is gebaseerd op een tekort aan vezels. Deze theorie stelt dat een tekort aan vezels resulteert in verminderde darminhoud en een kleinere diameter van het lumen. De spieren van het colon zijn nodig om sterke contracties te laten plaatsvinden zodat ontlasting wordt getransporteerd en uiteindelijk kan worden geloosd. Een verhoogde druk binnen het gesegmenteerde deel van het colon geeft over een periode van jaren aanleiding tot de vorming van divertikels op het zwakste punt van de darmwand, namelijk waar de bloedvaten de wand binnenkomen, de zogenoemde vasa recta.

Afgelopen decennium is er een nieuwe hypothese ontstaan die kan helpen bij het begrijpen van de etiologie van diverticulose. Deze hypothese is gebaseerd op het feit dat divertikelaandoeningen een leeftijdsgebonden aandoening zijn. Veroudering leidt uiteindelijk tot veranderingen van het colon epitheel (diverticulose) die zorgen voor veranderingen van mucosa en de flora van het colon en de microbiële omgeving. Ouder worden induceert afname van de mechanische krachten in de colonwand. Dit is deels te wijten aan veranderingen in de collageensamenstelling. Wess en collega's hebben een studie uitgevoerd en gekeken naar hoe collageen structuren veranderen in het colon bij patiënten met diverticulose. De resultaten lieten zien dat het collageen in het colon van deze patiëntengroep meer cross-links bevatte dan patiënten zonder diverticulose. Hieruit kunnen wij concluderen dat de structurele veranderingen van het collageen bij patiënten met diverticulose erger zijn dan men mag verwachten van het verouderingsproces alleen. Zij stellen dat diverticulose van het colon het gevolg is van een versterkt en voortijdig verouderingsproces en dat dit gerelateerd is aan intrinsieke veranderingen in het collageen.

Alfa-1-antitrypsine is een proteaseremmer van het proteolytische enzym elastase en van de proteases trypsine, chymotrypsine en trombine. Het behoort tot de familie van structureel unieke serine proteaseremmers, serpins genoemd, die betrokken zijn bij de pathogenese van neurodegeneratieve aandoeningen, angio-oedeem en coagulatie afwijkingen, gezamenlijk 'serpinopathieën'. Men denkt dat er ten minste 116 miljoen dragers (PIM en PiMZ) en 3,4 miljoen deficiënte allel combinaties (Piss, Pisz en Pizz) wereldwijd zijn. Bovendien is A1AT-deficiëntie een van de meest voorkomende erfelijke aandoeningen in de wereld. Het is niet alleen een ziekte van de Europeanen, maar het treft individuen in alle raciale subgroepen wereldwijd.

Een groot deel van de bevolking die een homozygote genafwijking heeft voor alfa-1-antitrypsine ontwikkelt uiteindelijk ernstige pulmonale pathologie. Soms zal er moeten worden overgegaan tot een longtransplantatie om de langer termijn overleving te verbeteren. Op het gebied van longtransplantatieonderzoek is de correlatie tussen de alfa-1-antitrypsine-deficiëntie en gastrointestinale complicaties onderzocht. Gastrointestinale complicaties na longtransplantatie

zijn gemeld met een incidentie variërend van 3% tot 51%, maar de onderliggende oorzaak is nog niet volledig begrepen. Electieve buikoperaties zijn relatief veilig in goed voorbereide longtransplantatiepatiënten. Echter, een laparotomie vanwege een acute chirurgische aandoening waarvoor een darmresectie of een subtotale pancreatectomie moet worden verricht wordt geassocieerd met een verhoogde morbiditeit en mortaliteit. Dit wordt mede veroorzaakt door de grootte van de buikoperatie en de gevolgen die een longtransplantatie met zich meebrengt zoals bijvoorbeeld afstotingsreacties, perioperatief steroid gebruik en FEV1 waarden. Bredahl en collega's identificeerden alfa-1-antitrypsine-deficiëntie als enige significante risicofactor voor gastrointestinale complicaties die hebben geleid tot een laparotomie binnen 3 maanden na longtransplantatie.

Tijdens ons onderzoek willen we de oorzaak voor het ontwikkelen diverticulose ontdekken, met respect voor de reeds bekende oorzaken. Een interessante hypothese is dat bindweefselziekten, in dit geval alfa-1- antitrypsine pathologie, invloed hebben op het ontwikkelen van divertikels en daarnaast invloed hebben op de ernst in de ontwikkeling van diverticulitis. Wanneer men beter begrijpt wat de relatie tussen alfa-1-antitrypsine pathologie en de prevalentie van diverticulose is, kunnen alternatieve behandelingen worden onderzocht. We kunnen dan bijvoorbeeld een screeningsprogramma voor toekomstige longtransplantatiepatiënten maken. Een preventieve screening kan een optie zijn voor deze specifieke patiëntengroep om vroegtijdig abdominale problematiek, waarbij men zich richt op diverticulose, cholecystolithiasis en maag/duodenum ulcera, op te sporen. Wanneer blijkt dat deze patiëntengroep een hoger risico heeft op ernstige abdominale pathologie kan men een agressiever beleid overwegen.

Wij willen onderzoeken of het hebben van afwijkingen in het eiwit alfa-1-antitrypsine bijdraagt aan de ontwikkeling van diverticulose. We gaan de prevalentie van A1AT pathologie bij diverticulose patiënten bepalen en dit vergelijken met de prevalentie in een populatie zonder diverticulose. Beter begrip van de link tussen A1AT pathologie en diverticulose zal mogelijk kunnen bijdragen aan een betere behandeling van diverticulose.

Doel van het onderzoek

Primary Objective:

Bepalen van de prevalentie van A1AT pathologie door middel van genotypering in patiënten met en zonder divertikels

Secondary Objective:

Bepalen of de populatie met A1AT pathologie vaker een episode van diverticulitis doormaakt, of dit leidt tot meer ziekenhuisopnames en meer diverticulitis gerelateerde complicaties vergeleken met de populatie zonder A1AT pathologie.

Onderzoeksopzet

Patiënten die van 2017-2019 Noordwest Ziekenhuisgroep of Tergooi Ziekenhuis bezoeken en een CT abdomen moeten ondergaan zullen worden geanalyseerd. De onderzoeksgroep bestaat uit patiënten die gediagnosticeerd zijn met diverticulose of diverticulitis, de controlegroep bestaat uit patiënten die geen diverticulose hebben.

Tijdens het bezoek waarin de patiënt de CT abdomen ondergaat zal elke geschikte patiënt worden gevraagd of zij informatie willen ontvangen over deze studie. Het gesprek zal plaatsvinden na de CT scan. Als de patiënt informatie wil ontvangen zal hij een informatiebrief met folders ontvangen over dit onderzoek. Wanneer zij alle informatie hebben ontvangen kan de patiënt nadenken of hij of zij wil deelnemen aan de studie. Hierna wordt aan de patiënt en wordt gevraagd of hij wil deelnemen aan de studie. Als zij willen deelnemen aan de studie ontvangen zij extra informatie over de logistieke procedure en zal een informed consent worden verkregen.

Na de selectieprocedure wordt het bloed verzameld en wordt de concentratie A1AT bepaald en er wordt een genotypering voor A1AT verricht om vast te stellen of iemand de ziekte heeft, drager is van de ziekte of gezond is. De ultieme methode voor diagnostiek is nog niet geformuleerd, echter, in de praktijk bepaald men nu de concentratie A1AT en wordt er een genotypering verricht.

Wanneer alle data verzameld is zal de prevalentie van A1AT pathologie in de onderzoeksgroep worden vergeleken met de prevalentie in de patiënten uit de controlegroep. Daarnaast zal worden gekeken of de ernst van diverticulitis anders is in de A1AT groep vergeleken met de groep zonder A1AT pathologie. Dit wordt gedaan door aan patiënten te vragen of zij een vragenlijst willen invullen en door gericht statusonderzoek.

De opzet van deze studie is een multicenter prospectieve case-controle studie.

Inschatting van belasting en risico

We zullen alle patiënten vragen of ze willen deelnemen aan ons onderzoek. Als de patiënten bereid zijn om deel te nemen zullen zij gevraagd worden om tijdens het ziekenhuisbezoek aan de Noordwest Ziekenhuisgroep of Tergooi Ziekenhuis om bloed af te staan en een vragenlijst in te vullen. Van elke patiënt die deel wil nemen aan dit onderzoek worden 3 buisjes bloed door middel van venapunctie afgenomen. Ook vragen wij de patiënten om een vragenlijst in te vullen voor het screenen op risicofactoren van diverticulitis en voor het bepalen van andere mogelijke positieve en negatieve discriminerende factoren.

Contactpersonen

Publiek

Noordwest Ziekenhuisgroep

Wilhelminalaan 12
Alkmaar 1815JD
NL

Wetenschappelijk

Noordwest Ziekenhuisgroep

Wilhelminalaan 12
Alkmaar 1815JD
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)

Onderzoeksgroep:

- Heeft buikpijn > 2 uur, < 5 dagen
 - Heeft een CT-abdomen ondergaan die diverticular disease laat zien
 - Leeftijd boven de 60
 - Wilsbekwaam.
- Informed consent; Controle groep:
- Heeft buikpijn > 2uur, < 5 dagen

- Heeft een CT-abdomen die geen diverticular disease laat zien
- Leeftijd boven de 60
- Wilsbekwaam
- Informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Voldoet niet aan inclusie criteria
- Is wilsonbekwaam

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	30-05-2017
Aantal proefpersonen:	230
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Afgewezen	
Datum:	18-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2018
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

ID: 28920

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL55016.094.15
OMON	NL-OMON28920