

Biomarkers in de ziekte van Wegener en Microscopische polyangiitis

Gepubliceerd: 08-07-2010 Laatste bijgewerkt: 02-05-2024

Om een biobank voor patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis te creëren: 1. Voor DNA-analyse door middel van GWAS in het kader van een Europese studie naar genetische factoren in ANCA-geassocieerde vasculitis 2. Voor functionele analyses naar...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON35695

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Biomarkers in AAV

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)
- Vaataandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

microscopische polyangiitis, ziekte van Wegener

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: NIH

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ANCA, biomarkers, DNA, vasculitis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. genetisch relaties ("regionen van interest") met ANCA-geassocieerde vasculitis
2. potentiële biomarkers en hun relatie met ziekte-activiteit

Secundaire uitkomstmaten

niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

ANCA-geassocieerde vasculitiden (AAV) zijn ernstige chronische auto-immuunziekten, waarbij de kleine bloedvaten in vaak meerdere organen ontstoken zijn. Deze ziekte komen met name voor in de nieren, longen en bovenste luchtwegen. Ze hebben een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit, zowel door de ziekte zelf als de behandeling. Deze behandeling bestaat uit sterke afweeronderdrukkende medicijnen, met name cyclofosfamide en prednisolon. Desondanks keert in een groot deel van de patiënten de ziekte terug vaak leidend tot verdere en nieuwe orgaanschade. Er is een duidelijk onderscheid tussen patiënten bij wie de ziekte langdurig in remissie blijft en patiënten die meerdere opvlammingen van ziekte-activiteit doormaken.

Eerdere studies van onze en andere groepen hebben laten zien dat er een relatie is tussen ziekte-activiteit en ANCA-type en -beloop (1). Echter behandeling op geleide van ANCA resulteerde in overbehandeling en stelde recidieven uit in plaats van deze te voorkomen (2). Concluderend is er behoefte aan meer inzicht hoe patiënten te onderscheiden die opvlammingen van de ziekte zullen krijgen en hoe deze recidieven vervolgens accuraat te voorspellen om ze tenslotte eventueel te kunnen voorkomen.

Met betrekking tot de pathogenese is er een genetische component, ondersteund door een familiale associatie. Eerder zijn associaties gevonden met zowel MHC als niet-MHC loci waaronder PTPN2, CTLA4, en HLA-DR4, DR13(6) en het haplotype A1B8DR3 (3). Deze genetische component leidt ongetwijfeld tot relevante functionele verschillen.

Vanuit het Verenigd Koninkrijk is een studie geïnitieerd waarin door middel van whole genome analysis (GWAS) in een grote groep patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis (n = 1500) geanalyseerd zal worden welke genetische verschillen aan de basis liggen van deze ziekte. Ter controle van de in het cohort gevonden resultaten zal een controle plaatsvinden in een gelijksoortig aanvullend te vormen cohort. Hiervoor is ook ons centrum benaderd. Vanuit de gevonden genetische relaties met ANCA-geassocieerde vasculitis zullen wij nieuwe onderzoeken opzetten naar de functionele consequenties van de gevonden genetische verschillen.

Tevens heeft eerder onderzoek aangetoond dat er in bloed- en urine-markers ziekte-activiteit kunnen reflecteren. Voorbeelden hiervan zijn monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) (4). MCP-1 in urine en plasma reflecteerde ontstekingsactiviteit in de nier bij actieve renale vasculitis. Wij hebben op soortgelijke wijze onderzoek gedaan naar MMPs en TIMPs. Waarbij MMP-2 en MMP-9 hoeveelheden in de nier gerelateerd waren aan de ontstekingsactiviteit, echter de hoeveelheden in urine en plasma reflecteerden niet de ontstekingsactiviteit (5;6). Vanuit pathogenetisch en diagnostisch oogpunt zou meting van aan inflammatie en schade gerelateerde eiwitten in urine en bloed de situatie in de nier kunnen reflecteren.

- (1) Sanders JS, Huitma MG, Kallenberg CG, Stegeman CA. Prediction of relapses in PR3-ANCA-associated vasculitis by assessing responses of ANCA titres to treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(6):724-9.
- (2) Sanders JS, Stassen PM, van Rossum AP, Kallenberg CG, Stegeman CA. Risk factors for relapse in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis: tools for treatment decisions? *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22(6 Suppl 36):S94-101.
- (3) Stassen PM, Cohen-Tervaert JW, Lems SP, Hepkema BG, Kallenberg CG, Stegeman CA. HLA-DR4, DR13(6) and the ancestral haplotype A1B8DR3 are associated with ANCA-associated vasculitis and Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(6):622-5.
- (4) Tam FW, Sanders JS, George A, Hammad T, Miller C, Dougan T et al. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) is a marker of active renal vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(11):2761-8.
- (5) Sanders JS, van Goor H, Hanemaaijer R, Kallenberg CG, Stegeman CA. Renal expression of matrix metalloproteinases in human ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(6):1412-9.
- (6) Sanders JS, Huitema MG, Hanemaaijer R, van Goor H, Kallenberg CG, Stegeman CA. Urinary matrix metalloproteinases reflect renal damage in anti-neutrophil cytoplasm autoantibody-associated vasculitis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293(6):F1927-F1934

Doel van het onderzoek

Om een biobank voor patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis te creëren:

1. Voor DNA-analyse door middel van GWAS in het kader van een Europese studie

naar genetische factoren in ANCA-geassocieerde vasculitis

2. Voor functionele analyses naar aanleiding van bij 1. gevonden genetische relaties

3. Ter evaluatie van verschillen in ziekte-beloop van patiënten met AAV en meer specifiek voor het voorspellen van recidieven van ziekte-activiteit.

Onderzoeksopzet

Eenmalig verzameling van DNA door middel van speeksel- of bloed-samples.

Verzameling van plasma en urine. Tevens zullen klinisch relevante data worden verzameld. Bij diagnose of bij een opvlamming zal plasma, serum en urine worden verzameld, in aansluiting hierop zullen bij de eerste 4 volgende polikliniek bezoeken plasma, serum en urine worden verzameld. Vervolgens zal per jaar eenmaal plasma, serum en urine van patiënten worden verzameld. Er zullen op ieder moment 2 EDTA en 1 stolbuis worden afgenomen. Plasma, serum en urine zullen bij -70graden Celsius worden opgeslagen.

Inschatting van belasting en risico

Er is geen extra belasting behalve enkele malen afname van extra bloed. Er is in principe geen risico.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
9700 RB Groningen
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
9700 RB Groningen
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)

Caucasische identiteit, klinische diagnose van ANCA-geassocieerde vasculitis, ANCA antilichaam positiviteit nu of in het verleden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

jonger dan 18 jaar

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Onderzoeksmodel: Anders

Toewijzing: Niet-gerandomiseerd

Blinding: Open / niet geblindeerd

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 08-07-2010

Aantal proefpersonen: 300

Type:

Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:

08-07-2010

Soort:

Eerste indiening

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

ID

NL29354.042.10