

Immunologische profielen bij patiënten met inflammatoire darmziekten

Gepubliceerd: 07-08-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doel: 1. Het beschrijven van mucosale en serologische immunologische karakteristieken die gecombineerd worden met het ziektebeloop en de reactie op behandeling, zo dat immunologische fenotypes kunnen worden geïdentificeerd
Secundaire doel: 2...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44555

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Immunologische profielen in IBD

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen
- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

Chronische ontstekingsziekten van de darmen, IBD

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Rijnstate Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Ziekenhuis Rijnstate

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Colitis Ulcerosa, Darmwand, Immunologie, Ziekte van Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De beschrijving van de verschillende mucosale T-cel en serologische biomarkers (immunologische)profielen bij diagnose en tijdens een regulier follow-up moment in nieuw gediagnosticeerde IBD patiënten.

Secundaire uitkomstmaten

De correlatie tussen verschillende immunologische profielen en klinische indicatoren van ziekteactiviteit, ziektebeloop en reactie op ontvangen behandeling.

Om klinische ziekteactiviteit bij de ziekte van Crohn te kunnen vaststellen is de 'Harvey-Bradshaw severity index' noodzakelijk. In het geval van een Colitis Ulcerosa zal de ziekteactiviteit worden weergegeven met behulp van de 'Simple clinical activity index'.

Om endoscopische activiteit vast te leggen wordt bij de ziekte van Crohn de 'Simple Endoscopic Score Crohn's Disease (SES-CD) gebruikt en bij Colitis Ulcerosa patiënten wordt de MAYO score gebruikt.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Inflammatoire darmziekte (IBD) is een heterogene groep van ziekten gelet op hun klinische presentatie en reactie op behandeling. De incidentie stijgt en de

ziektelast is groot mede gezien de jonge leeftijd waarop de ziekte zich openbaart en het chronische karakter van de ziekte. De pathogenese is complex en multifactorieel gebaseerd op interacties tussen genetische en omgevingsfactoren, het darmmicrobioom en het immuunsysteem, leidend tot intestinale ontsteking.

Veranderingen in de T-cel subsets en homing van lymfocyten naar de darmwand lijken een belangrijke rol te spelen in de pathogenese van IBD, welke inflammatie veroorzaken primair in de darmen maar ook in extra-intestinale weefsels. De verschillende therapeutische opties beogen de immuun gemedieerde reactie te onderdrukken.

Eerder rapporteerde wij al verschillende T-cel maturatie profielen in het ileum/colon van nieuw gediagnosticeerde IBD patiënten. Het ene profiel bestaat grotendeels uit naïve T-cellen en centrale memory T-cellen, het andere profiel vooral uit effector memory T-cellen. Grotere aantallen van naïve T-cellen zijn geassocieerd met een uitgebreidere en meer penetrerende ziekte bij Crohn-patiënten. Ook hebben wij onlangs verschillende serologische markers ontdekt die geassocieerd lijken met ziekteactiviteit en ziektebeloop.

Migratie van naïve T- en centrale memory T cellen naar de darmwand wordt gefaciliteerd door tertiaire lymfoïde organen (TLOs) die High Endotheliale Venules (HEVs) bevatten. De migratie van de T cellen door middel van deze HEVs verloopt via zogenoemde vasculaire addressines zoals MAdCAM-1 en perifere lymfoïde node addressines (PNAd). een vergrote dichtheid van deze extrafolliculaire HEVs in een vroeg stadium van ziekte is geassocieerd met meer influx van naïve en centrale memory T cellen in de ontstoken darmwand, welke verantwoordelijk kunnen zijn voor het aanhoudende ontstekingsproces.

Deze verschillende in de vroege fase van inflammatoire darmziekten lijken geassocieerd met verschillende migratie patronen van T cellen naar de darmwand en zouden zo verschillen in reactie op behandeling met de verschillende biologicals kunnen verklaren. Karlsson et al (2014) toonde een afname van het aantal naïve T cellen en effector memory T cellen die CD45RA opnieuw tot expressie brengen, in de darmwand bij effectieve behandeling (met corticosteroïden of biologicals). Uit eerder onderzoek is gebleken dat de vorming en ontwikkeling van TLOs in andere verschillende chronische immuun gemedieerde ziekten (zoals reumatoïde artritis) en maligniteiten een belangrijke rol spelen in immunologische dysregulatie en lieten een zien een voorspeller te zijn voor het beloop van de ziekte en reactie op behandeling. Bij patiënten met reumatoïde artritis zijn het aantal TLOs geassocieerd met een verminderde respons op behandeling met anti-TNF middelen. Het verdwijnen van deze TLOs lijkt een goede marker te zijn om therapeutische respons aan te tonen.

De rol van CTLA-4 en PD-1 bij het remmen van de immuunrespons staat in de belangstelling. CTLA-4 reguleert T cel proliferatie vroeg in de afweer vooral

in lymfeklieren. PD-1 onderdrukt T cellen in een later stadium van de afweerreactie vooral in perifere weefsels. Remming van CTLA-4 (Ipilimumab) en PD-1 (nivolumab) kunnen antitumor-immuunreactie herstellen wat leidt tot substantiële afname van tumoren in behandelde patiënten. Blokkade van CTLA-4 activeert een groot repertoire T cellen, niet alleen tumor-specifieke T cellen. Patiënten die behandeld zijn met ipilimumab en nivolumab ontwikkelen frequent immuungerelateerde events zoals een enterocolitis. Dit suggereert dat er mogelijk een rol is weggelegd voor CTLA-4 en PD-1 bij de pathogenese van IBD.

In de huidige praktijk wordt de diagnose gesteld op basis van een combinatie van internationaal geaccepteerde klinische, endoscopische, histologische en radiologische bevindingen. Biomarkers zoals het CRP, BSE, faecaal calprotectine en pANCA kunnen alleen als toevoeging aan de endoscopische beelden worden gebruikt of om het ziektebeloop te monitoren.

Tegenwoordig worden patiënten systematisch behandeld met de zogenoemde step up behandeling volgende de Nederlandse richtlijnen voor IBD. Dit zijn achtereenvolgend steroïden, thiopurines en in het geval dat er een patiënt steroïdrefractair of steroïdafhankelijk is, moet zij biologicals krijgen. Bovengenoemde immunologische verschillen tussen IBD patiënten op het moment dat de diagnose wordt gesteld kunnen mogelijk de heterogeniteit in respons op verschillende behandelingen verklaren. Deze immunologische karakteristieken kunnen er in de toekomst voor zorgen dat er meer specifieke medicatie kan worden gestart. Dit leidt tot individualisering van de behandeling voor de patiënt.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

1. Het beschrijven van mucosale en serologische immunologische karakteristieken die gecombineerd worden met het ziektebeloop en de reactie op behandeling, zo dat immunologische fenotypes kunnen worden geïdentificeerd

Secundaire doel:

2. Vaststellen van de aanwezigheid van HEVs/TLOs en T cel subsets in de mucosa van IBD patiënten bij presentatie en bij follow up. Dit koppelen aan de verschillende klinische fenotypen.
3. Analyseren van de aanwezigheid van regulatoire cellen met PD-1 en CTLA-4 op hun cellen in de mucosa en in het serum van IBD patiënten en gezonde controles.
4. Beschrijven van de verschillende levels chemokines en cytokines in het serum en mucosa van IBD patiënten en gezonde controles bij diagnose en tijdens behandeling.

Onderzoeksopzet

De studie is een longitudinale prospectieve cohort studie die uitgevoerd wordt op de afdeling Maag- Darm- en Leverziekten, Microbiologie en immunologie en pathologie in het Rijnstate ziekenhuis in Arnhem. De patiënten ontvangen diagnostiek en behandeling volgens de meest recente richtlijnen.

Inschatting van belasting en risico

De eventuele risico's zijn direct gerelateerd aan de endoscopische ingreep zelf en/of de sedatie. Endoscopisch onderzoek van de darmen is in zijn algemeenheid veilig. Het nemen van extra bipten ten behoeve van dit onderzoek kan een zeer klein risico geven op lichte bloeding uit het maagdarmkanaal.

Ileocolonoscopie met de afname van bipten is een standaard onderzoek in patiënten die zich presenteren met diarree en om patiënten met IBD te kunnen vervolgen. De afnemen van deze bipten tijdens de coloscopie is een veilige procedure (bloeding, perforatie <0,001). In de huidige klinische praktijk wisselt het aantal bipten dat per endoscopist wordt afgenomen van 4-10 bipten. Er worden +/- 4 extra bipten afgenomen bovenop de regulier afgenomen bipten voor immunologisch onderzoek. Voor het onderzoek krijgen patiënten een infuus om zo sedatie te kunnen toedienen. Via dit infuus (regulier zorg) wordt veneus bloed afgenomen. Mocht het niet via het infuus kunnen worden afgenomen, dan zal het tijdens een andere regulier bloedcontrole worden afgenomen. Tijdens follow up worden vergelijkbare coloscopiën en bloed controles gedaan waarbij extra samples afgenomen worden.

Contactpersonen

Publiek

Rijnstate Ziekenhuis

Wagnerlaan 55
Arnhem 6815AD
NL

Wetenschappelijk

Rijnstate Ziekenhuis

Wagnerlaan 55
Arnhem 6815AD
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)

- Patiënten met klinische symptomen van chronische diarree, rectaal bloedverlies, abdominale pijn en gewichtsverlies die een ileocolonoscopie ondergaan. Macroscopische bevindingen tijdens ileocolonoscopie die een IBD suggereren, zoals erytheem, mucosale kwetsbaarheid, oedeem en bloeding, erosies, oppervlakkige of diepe ulceraties en lumenale vernauwing.
 - De diagnose IBD moet zijn gebaseerd op een combinatie van klinische, endoscopische, histologische en radiologische internationaal geaccepteerde criteria.
 - Patiënten moeten in staat zijn om informed consent te geven.
 - Patiënten hebben een leeftijd van 18 jaar of ouder, zowel mannen als vrouwen
- EN/OF
- Bekende IBD patiënten onder behandeling tijdens follow up.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Mogelijke IBD patiënten met immuunsuppressiva 4 weken voorafgaand aan inclusie (vb. corticosteroïden en anti-TNF behandeling) voor IBD, andere auto-immunziekten of orgaantransplantatie.
- Patiënten met een andere auto-immuunaandoening.
- Patiënten die een splenectomie in het verleden hebben ondergaan,
- Patiënten met kanker inclusief hematologische maligniteiten, solide tumoren en carcinomas in situ binnen 5 jaar voorafgaand aan inclusie.
- Follow up IBD patiënten die een totale colectomie hebben ondergaan in het verleden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 13-11-2017

Aantal proefpersonen: 200

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-08-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-11-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	NL62103.091.17