

Nieuwe diagnostische aanpak en bio-markers in systemische sclerose

Gepubliceerd: 11-11-2013 Laatst bijgewerkt: 24-04-2024

Het belangrijkste doel van deze studie is: Het determineren van factoren (bloedwaarden van specifieke antilichaam subtypen en markers van ziekteactiviteit zoals collageensynthese, inflammatoire parameters, vasculopathie en pulmonaal arteriele...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45160

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Diagnostiek en biomarkers in systemische sclerose

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

systemische sclerose, verlittekenende bindweefselaandoening

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Actelion Pharmaceuticals Nederland B.V., Farmaceutisch bedrijf: Actelion

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biomarkers, Diagnostiek, Nagelbedcapillaroscopie, Systemische sclerose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Belangrijkste studie parameters zijn hieronder beschreven:

a) (kwantitatieve) waarden voor:

Connective tissue growth factor (CTGF)

TGF-beta responsive gene signature

N-terminal pro-peptide of type I (PINP) and type III

(PIIINP) collagen

C-terminal pro-peptide of type I collagen

cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen

C-terminal telopeptide of type I collagen

soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1)

soluble vascular adhesion molecule 1 (sVCAM-1)

E-selectin

NT-proBNP

Urinezuur

b) Aanwezigheid (positief of negatief) van systemische sclerose specifieke

antistoffen:

Scl-70, CENP A, CENP B, RP11, RP155, Fibrillarin, NOR90,

Th/To, PM-Scl100, PM-Scl75, Ku, PDGFR, Ro-52

c) EUSTAR SSc Activity Score

Het belangrijkste eindpunt is de correlatie tussen de ziekte-activiteits score

(c) en aanwezigheid en levels van markers zoals samengevat onder a en b.

Secundaire uitkomstmaten

Als secundaire eindpunten wordt geëvalueerd of het verloop van aanwezigheid van bepaalde gevonden factoren/markers tijdens follow-up en behandeling indicatief is voor effectiviteit van de ingestelde behandeling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Fibrose is een van de belangrijkste oorzaken van morbiditeit en mortaliteit in de Westerse wereld. Fibrose wordt geknemerkt door een overmatige fibroblast proliferatie en productie van extracellulair matrix componenten, leidend tot irreversibele orgaanschade en verlies van orgaanfunctie. Ontstekings- en autoimmuunziekten zoals systemische sclerose, idiopathische pulmonale fibrose, maar ook levercirrhose en myocardiinfarcten eindigen in fibrose.

Systemische sclerose is een complexe auto-immuunziekte met een uitgebreid spectrum met betrekking tot fenotype en uitkomsten. Naast progressieve fibrose spelen in systemische sclerose ook vasculopathy en immuuncelactivatie een belangrijke rol in de pathogenese.

Hoewel recent zeker vooruitgang is geboekt binnen de etiologie en pathogenese van systemische sclerose, blijft systemische sclerose een van de meest complexe auto-immuunziekten, ook wat betreft het voorspellen welke patienten een verhoogd risico op ernstige ziekte hebben, van de therapeutische uitkomsten en het vaststellen van de therapeutische effectiviteit.

Inzicht in factoren die ernst van ziekte kunnen voorspellen en indicatief kunnen zijn welke organen worden aangetast kunnen leiden tot een vroegtijdige en orgaanspecifieke behandeling en verbetert de diagnostische follow-up.

De focus van de huidige studie is de determinatie van factoren die ziekte-activiteit, progressie en ernst kunnen voorspellen.

Middels evaluatie van laboratoriumparameters en vaststellen van mate van vasculopathie met gebruikmaking van nagelbedcapillaroscopie zal deze studie uitgevoerd worden. Bovendien zullen we de bloeddoorstroming en verandering daarin in de handen van patienten evalueren alsmede effecten van behandeling op deze bloeddoorstroming.

Tenslotte zullen we factoren identificeren die effecten van behandeling evalueren en gebruikt kunnen worden als markers voor follow-up van systemische sclerose.

Door deze factoren te determineren kan de follow-up van patienten met systemische sclerose in de toekomst beter geïndividualiseerd worden en kan in de toekomst behandeling mogelijk eerder gestart worden gericht op de specifieke te verachte orgaanbetrokkenheid bij de individuele patient

Doel van het onderzoek

Het belangrijkste doel van deze studie is:

Het determineren van factoren (bloedwaarden van specifieke antilichaam subtypen en markers van ziekteactiviteit zoals collageensynthese, inflammatoire parameters, vasculopathie en pulmonaal arteriele hypertensie) welke de ernst, progressie en orgaanbetrokkenheid kunnen voorspellen bij patienten met systemische sclerose

Secundaire doelen zijn:

De correlatie tussen de gevonden factoren in relatie tot karakteristieke bevindingen bij nagelbedcapillaroscopie en laser doppler onderzoek

Determinatie van factoren welke effecten van therapie kunnen evalueren

Onderzoeksopzet

Doel I:

Indien patienten worden gediagnosticeerd met systemische sclerose is het van belang om een inschatting te maken welke patienten een risico hebben op de ontwikkeling van pulmonale arteriele hypertensie in de toekomst of vroegtijdige progressieve fibrose. Thans beschikbare biomarkers hebben onvoldoende sensitiviteit en specificiteit in deze patienten risico stratificatie. Ideale biomarkers voorspellen toekomstige ontwikkeling van relevante uitkomstmaten, zijn gemakkelijk te meten in de klinische praktijk en veranderen onder invloed/door effectieve behandeling. In de huidige studie zullen we nieuwe potentiële biomarkers voor systemische sclerose evalueren. De volgende biomarkers zullen onderzocht worden:

Connective tissue growth factor (CTGF)

TGF-beta responsive gene signature

N-terminal pro-peptide of type I (PINP) and type III (PIIINP) collagen

C-terminal pro-peptide of type I collagen

cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen

C-terminal telopeptide of type I collagen

soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1)

soluble vascular adhesion molecule 1 (sVCAM-1)

E-selectin

NT-proBNP

Urinezuur

Aanwezigheid (positief of negatief) van systemische sclerose specifieke antistoffen:

Scl-70, CENP A, CENP B, RP11, RP155, Fibrillarin, NOR90,

Th/To, PM-Scl100, PM-Scl75, Ku, PDGFR, Ro-52

Inflammatoire parameters (celbiologisch onderzoek en interleukines)

In eerdere studies werd reeds beschreven dat bovenstaande biomarkers verhoogd waren in patiënten met systemische sclerose. Studies werden uitgevoerd in kleine aantallen patiënten en de correlatie met ernst van ziekte en progressie is niet eerder bestudeerd.

In de voorgestelde studie zullen we een relatief groot aantal patiënten kunnen includeren, aangezien op de verschillende, participerende afdelingen voldoende patiënten gezien worden.

Door het relatief groot aantal patiënten kan in deze pilot studie meer inzicht verkregen worden in de relatie tussen expressie/aanwezigheid van biomarkers en ziekte-activiteit en -ernst.

Een informed consent zal verkregen worden van alle geïncludeerde patiënten en de ziekte-activiteit en ernst zal gedocumenteerd worden.

De ziekte-activiteit zal geëvalueerd worden door vaststellen van de mate van huidfibrose (uitgevoerd door een dermatoloog), pulmonale fibrose (vastgelegd middels CT-thorax), pulmonale arteriële hypertensie (middels echocardiografie), nierfunctie (serum kreatinine waarden, urine eiwit verlies), diffusiecapaciteit van de longen voor carbonmonoxide (longfunctieonderzoek) en door gebruik te maken van de EUSTAR Systemic Sclerosis Activity Score.

Tijdens follow-up van de patiënten zullen de nierfunctie, diffusiecapaciteit en huidfibrose elke 6 maanden vastgelegd worden. Echocardiografie zal elke 12 maanden herhaald worden. De klinische bevindingen op tijdstip van inclusie en na 5 jaar zullen gecorreleerd worden aan de resultaten gevonden in de biomarker assays.

Doel II

Nagelbedcapillaroscopie heeft recent zijn waarde bewezen in het vastleggen van vasculopathie bij patiënten met systemische sclerose. Een typisch systemische sclerose geassocieerd patroon wordt gekarakteriseerd door microhemoragieën, verlies van capillairen, reuzecapillairen en ramificaties van capillairen. Tot op heden zijn drie verschillende patronen beschreven, die onderscheid kunnen maken tussen vroege, actieve en late ziektestadia. Deze patronen zijn geassocieerd met ernst van ziekte. Met gebruikmaking van de zogenaamde capillaroscopic skin ulcer index (CSURI score) kan het risico op ontwikkeling van digitale ulcera bij deze patiënten voorspeld worden.

Middels uitvoeren van dit nagelbedcapillaroscopie onderzoek op verschillende tijdstippen en dit te correleren aan de uitkomsten van de factoren beschreven onder doel I zijn we wellicht in staat om meer specifieke ziekte-geassocieerde patronen te herkennen.

Bovendien zullen we kwaliteit van leven gerelateerde vragenlijsten (SF-36 en SHAQ, Colchin) includeren.

We verwachten dat we specifieke additionele nagelbedcapillaroscopie patronen zullen herkennen die een verbeterde risico stratificatie voor patienten kunnen opleveren.

Mogelijk kunnen op basis van deze bevindingen therapeutische aanpakken aangepast worden.

Opzet:

Nagelbedcapillaroscopie zal uitgevoerd worden bij alle patienten met systemische sclerose geïncludeerd, zoals nu gebruikelijk eens per 3 maanden. Alle nagelbedden van de vingers II t/m V van beide handen zullen ondrezocht worden. Aansluitend zullen de bevindingen onder Doel I gerelateerd worden aan de gevonden nagelbedpatronen..

Bovendien zullen de patronen bij nagelbedcaillaroscopie bestudeerd worden voor en na starten van therpaie om te evalueren of het gebruik van nagelbedcapillaroscopie ingezet kan worden om effectiviteit van therapie te evalueren en gebruikt kan worden tijdens follow-up onder behandeling. Laatste beoordeling zal plaatsvinden 12 maanden na start van immuunsuppressieve therapie.

Laser Doppler zal ingezet worden om bloeddoorstroming van de handen van patienten te bestuderen voor en tijdens behandeling met immuunsuppressie. We zullen de bevindingen als beschreven onder Doel I correleren met de resultaten bij Laser Doppler om meer accuraat ziekte activiteit vast te leggen

Doel III

We zullen de correlatie tussen effecten van behandeling op de ernst van ziekte en serum levels van markers voor collageen synthese, inflammatoire parameters, vasculopathie, systemische sclerose geassocieerde/specifieke auto-antistoffen en andere biomarkers als vastgelegd onder Doel I nader onderzoeken.

Opzet

Evaluatie van therapeutisch effect door vastleggen van de eerder genoemde parameters voor ziekteactiviteit door de verschillend klinisch specialisten

Evaluatie van biomarker expressie in sera van behandelde patienten

Correlatie tussen eventuele klinische verbetering en aan- of afwezigheid en met name verloop van deze aan- of afwezigheid van markers in het serum om vast te stellen welke biomarker nuttig kan zijn in de follow-up van ziekte-activiteit in patienten met systemische sclerose

Vastleggen van nagelbedcapillaroscopie beelden en laser doppler imaging na behandeling om te bezien of deze non-invasieve techniek inzicht kan geven in therapeutische effectiviteit van de behandeling

Eventuele implementatie van bepalen van biomarklers in de follow-up van patienten met systemische sclerose

Inschatting van belasting en risico

In een periode van 5 jaar worden geïncludeerde patienten met systemische

sclerose vervolgd op de polikliniek Immunologie van het Erasmus MC, waarbij de gebruikelijke controle-afspraken en -onderzoeken worden uitgevoerd voor patiënten met systemische sclerose in ons centrum.

In deze periode van 5 jaar zal patiënten 3 keer gevraagd worden een set van 3 vragenlijsten in te vullen met betrekking tot kwaliteit van leven. Het invullen van een set van 3 vragenlijsten zal circa 30 minuten in beslag nemen.

Ten tweede worden op de gebruikelijke bloedafnamemomenten, totaal 10 keer in 5 jaar, een viertal extra buizen met in totaal 34 ml bloed worden afgenomen voor laboratoriumonderzoek.

Gebaseerd op deze 2 interventies in dit onderzoek wordt de belasting als zeer beperkt beoordeeld, aangezien er in totaal 90 minuten extra tijd wordt gevraagd aan patiënten tijdens reguliere polikliniekbezoeken voor het invullen van de vragenlijsten en extra bloedafnames vinden alleen plaats tijdens reguliere bloedafname momenten.

Het risico voor deelname is eveneens te verwaarlozen omdat geen extra/andere interventies worden uitgevoerd in deze studie.

Op dit moment is er nog geen direct voordeel voor de geïncludeerde patiënten te verwachten, maar het kan zijn, op basis van resultaten van dit onderzoek, dat in de toekomst het follow-up beleid en behandelprotocol ook voor deze patiënten kan veranderen.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015CE
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015CE
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)

Leeftijd tussen 18 en 80 jaar

diagnose systemische sclerose volgens de ECR criteria van 2013

Ondertekend informed consent formulier

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Leeftijd onder 18 of boven 80 jaar

Wilsonbekwaam

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 22-05-2014

Aantal proefpersonen: 200
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-11-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-01-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	NL44419.078.13