

IgG4:IgG mRNA ratio als ziekteactiviteitsmarker in vasculitis

Gepubliceerd: 06-12-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Doel 1: Bevestigen van de hypothese dat de IgG4 qPCR test correleert met ziekteactiviteit, zoals gezien in de pilot studie. Doel 2: Onderzoeken van IgG4 producerende B cellen in bloed van vasculitis patiënten om hun rol in de pathogenese te...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46036

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IgG4 en vasculitis

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Vaataandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

bloedvatontsteking, Vasculitis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: VENI beurs, PI budget

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: IgG4, Quantitative polymerase chain reaction, Vasculitis, Ziekteactiviteitsmarker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Compleet maken van alle inclusies en sampling (sectie 5.1 protocol)

Arm A: 120-140 deelnemers (inclusie visite en een visite binnen 12 maanden erna)

Arm B: 60-80 deelnemers (5-7 bezoeken binnen 2 jaar)

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Vasculitis is een heterogene groep van inflammatoire ziekten die met name de bloedvaten aantasten. De pathogenese van deze ziekten is voornamelijk onbekend. Inflammatie van de bloedvaten leidt tot hypoxie en orgaanfalen met fatale consequenties. De fluctuaties in het ziektebeloop leiden tot over en onderbehandeling van de ziekten en dit leidt tot bijwerkingen, morbiditeit en mortaliteit. Klinische scorelijsten, zoals de BVAS-V3 (1), gaan ervan uit dat de behandelend arts zeker weet dat de symptomen toegeschreven kunnen worden aan vasculitis activiteit. Dit is vaak niet het geval. Met name het verschil tussen vasculitiden en infecties kan uitdagend zijn. Hierdoor zijn frequente controles nodig met additioneel invasieve diagnostiek. Specifieke en sensitieve markers zijn vervolgens ook nog schaars (2). De markers die kunnen fungeren als diagnosticum, zoals ANCA, kan minder goed gebruikt worden als monitoringstool/ ziekteactiviteitsparameter.

Vanuit dit klinische perspectief is er dus een evidente vraag naar specifieke biomarkers die sensitief ziekteactiviteit reflecteren. Bovendien, meer begrip van de pathogenese van deze aandoeningen is noodzakelijk voor verdere verbetering van zorg en behandeling van deze patiënten.

We denken dat immuunglobuline G4 (IgG4) mRNA dat afkomstig is van positieve B

cellen, plasmablasten en plasmacellen en gemeten kan worden in perifeer bloed een oplossing zou kunnen zijn voor dit probleem. Het is in een pilot studie een sensitieve en specifieke marker gebleken voor vasculitis ziekteactiviteit. IgG4 wordt vanuit historisch perspectief beschouwd als een immunomodulator (in toom houden van allergieën). Echter, recent werk in o.a. pemphigus toont aan dat er een mogelijkheid is dat IgG4 pro-inflammatoir zou kunnen zijn (3). Meerdere studies laten zien dat IgG4 betrokken is in de pathogenese van vasculitis en met name de ANCA-geassocieerde vormen (4-9). Behoudens de data uit de pilot studie die wij verricht hebben is de aanwezigheid van IgG4+ mRNA niet getest als ziekteactiviteitsparameter vasculitis.

1. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1827-32.
2. Monach PA. Biomarkers in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(1):24-30.
3. Hubers LM, Maillette de Buy Wenniger LJ, Doorenspleet ME, Klarenbeek PL, Verheij J, Rauws EA, et al. IgG4-associated cholangitis: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;48(2-3):198-206.
4. Perez Alamino R, Martinez C, Espinoza LR. IgG4-associated vasculitis. *Current rheumatology reports*. 2013;15(8):348.
5. Chang SY, Keogh KA, Lewis JE, Ryu JH, Cornell LD, Garritty JA, et al. IgG4-positive plasma cells in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): a clinicopathologic and immunohistochemical study on 43 granulomatosis with polyangiitis and 20 control cases. *Hum Pathol*. 2013;44(11):2432-7.
6. JH. CMKAS. IgG4 Plasma Cell Infiltration in Granulomatosis with Polyangiitis (formerly Wegener's) Lung Biopsies. *ACR/ARHP Annual Meeting 2012* 2012.
7. Yamamoto M, Takahashi H, Suzuki C, Tabeya T, Ohara M, Naishiro Y, et al. Analysis of serum IgG subclasses in Churg-Strauss syndrome--the meaning of elevated serum levels of IgG4. *Intern Med*. 2010;49(14):1365-70.
8. Yamamoto M, Tabeya T, Naishiro Y, Yajima H, Ishigami K, Shimizu Y, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of IgG4-related disease and in differentiation from rheumatic diseases and other diseases. *Mod Rheumatol*. 2012;22(3):419-25.
9. Vaglio A, Strehl JD, Manger B, Maritati F, Alberici F, Beyer C, et al. IgG4 immune response in Churg- Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):390-3.

Doel van het onderzoek

Doel 1:

Bevestigen van de hypothese dat de IgG4 qPCR test correleert met ziekteactiviteit, zoals gezien in de pilot studie.

Doel 2:

Onderzoeken van IgG4 producerende B cellen in bloed van vasculitis patiënten om hun rol in de pathogenese te begrijpen.

Aim 3:

Biobanking om toekomstige vragen op dit unieke materiaal te kunnen testen en beantwoorden. We zullen hiervoor serum, PBMCs en RNA opslaan van deze

patiënten. Uit bipten die voor klinische doeleinden worden verricht proberen we ook RNA te verkrijgen en op te slaan.

Onderzoeksopzet

Longitudinale observationele studie met twee armen. We zullen klinische informatie en bloed verzamelen. Als er overgebleven weefsel is na diagnostische procedures, zullen we dit ook analyseren op de te testen biomarker.

Arm A: 120-140 patiënten, 2 bezoeken in 1 jaar.

Arm B: 60-80 patiënten: Een bezoeken iedere 6 maanden voor 2 jaar lang en een extra bezoeken bij verdenking ziekteactiviteit (max 1 per jaar). Daarnaast zijn er bij de novo patiënten extra bezoeken gepland op 1,5 maanden en 3 maanden.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten worden voor studiedoeleinden geprikt voor het verzamelen van bloed. Iedere keer gemiddeld 77ml voor 2 of 5-7 keer (afhankelijk van welke studiearm).

Aan bloedafnamen zijn nauwelijks risico's verbonden (<1% kans op infectie/bloeding).

Voor het biopsiemateriaal dat we willen verzamelen zijn geen onderzoekshandelingen verbonden. De bipten worden namelijk genomen voor diagnostische doeleinden. Wij hebben een afspraak met de pathologie-afdeling om de resterende weefsels te bestuderen.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
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)

- Proefpersonen moeten ouder dan 18 jaar zijn.
- Ze moeten een vorm van de onderstaande vasculitiden hebben:
 - * Granulomatosis with polyangiitis
 - * Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis
 - * Giant Cell Arteritis
 - * Takayasu Arteritis
- OF polymyalgia rheumatica

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- (Eerdere) aanwezigheid van auto-immuun ziekten
- Onder enige administratieve of legale toezicht.
- Andere problemen, zoals:
 - o Conditie of ziekten waardoor proefpersonen de eindpunten niet kunnen halen
 - o Onmogelijkheid om protocol-specifieke doelstellingen te halen (zoals bloedprikken)
 - o Patient is onderzoeker of sub-onderzoeker, research-assistent, apotheker, studiecoördinator, ander onderzoeksstaf of familielid en daardoor direct betrokken bij de uitvoer van het protocol.
 - o Niet meewerkend of een conditie waardoor patient mogelijk niet compliant kan zijn in de onderzoeksprocedures.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 22-05-2019

Aantal proefpersonen: 200

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-12-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-07-2020

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	NL66034.018.18