

Een multicenter studie naar validatie van biomarkers en immuunregulatorie mechanismen bij Juveniele Dermatomyositis

Gepubliceerd: 12-06-2015 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

1) Validatie van CXCL10, TNFR2, en galectin-9 als biomarkers voor het monitoren van ziekteactiviteit bij patiënten met (J)DM.2) Onderzoeken van de rol van IL-18, CCL2, CCL4, CCL19, CCL27, CXCL10, CXCL13, TNFR1, TNFR2, galectin-9 en andere mogelijke...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50706

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Biomarkers en immuunregulatie in JDM

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Spieraandoeningen

Synoniemen aandoening

juveniele dermatomyositis, spierreuma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Prinses Beatrix Spierfonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: biomarkers, dermatomyositis, ziekte activiteit

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

In deze studie willen we de toepasbaarheid van CXCL10, TNFR2, en galectin-9 als biomarkers voor ziekteactiviteit van JDM vaststellen.

Secundaire uitkomstmaten

Onderzoeken van de rol van IL-18, CCL2, CCL4, CCL19, CCL27, CXCL10, CXCL13, TNFR1, TNFR2, galectin-9 en andere mogelijke biomarkers in de immuunpathogenese van JDM, in relatie tot andere systemische auto-immuunziekten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Juvenile Dermatomyositis (JDM) is een zeldzame, ernstige autoimmuunziekte bij kinderen, waarbij met name de proximale spieren en huid aangedaan zijn. De immunopathogenese bij JDM is grotendeels onbekend, maar er wordt gedacht dat genetische en omgevingsfactoren een rol spelen. Voor het stellen van de diagnose JDM zijn criteria ontwikkeld. Evaluatie van ziekteactiviteit gedurende de follow-up is lastig, omdat spierenzymen in het bloed niet correleren met ziekteactiviteit en inflammatie. Identificatie van mediators van ziekteactiviteit in het bloed bij het debuut van de ziekte en de follow-up kan helpen bij diagnostiek van actieve ziekte en bijdragen aan therapie op maat. Bovendien kunnen deze moleculen inzicht geven in de inflammatoire pathways die betrokken zijn bij de ziekte en leiden tot nieuwe therapeutische strategieën.

In een pilot-studie werd een multiplex immunoassay verricht naar 45 eiwitten gerelateerd aan inflammatie in plasma van 25 JDM patienten in 4 verschillende groepen, ingedeeld naar ziekteactiviteit en behandeling. We vergeleken deze uitkomsten met leeftijdsgerelateerde gezonde controles en met kinderen met een niet-immuungemedieerde spieraandoeningen. We hebben een panel van tien mediators geïdentificeerd voor JDM (IL-18, CCL2, CCL4, CCL19, CCL27, CXCL10,

CXCL13, TNFR1, TNFR2 en galectin-9).

De waarden van CXCL10, TNFR2 en galectin-9 correleerden het best met de klinische ziekteactiviteit.

Gebaseerd op deze data formuleerden wij de hypothese dat CXCL10, TNFR2, en galectin-9 kunnen fungeren als biomarkers voor het vervolgen van de ziekteactiviteit bij JDM. We zullen daarom de correlatie tussen deze biomarkers en ziekteactiviteit valideren, evenals hun vermogen om ziekteactiviteit te kunnen voorspellen in JDM. Daarnaast kunnen deze eiwitten een belangrijke rol spelen in de inflammatoire pathways bij JDM.

We willen daarom deze eiwitten en andere mogelijke biomarkers onderzoeken in relatie tot het fenotype van de ziekte (bijv. ziekte ernst en orgaanbetrokkenheid). Door onze bevindingen in JDM te vergelijken met die in gerelateerde systemische auto-immuunziekten - waarvan we inmiddels weten dat dezelfde dominante pathways actief zijn -, zullen we inzichten opdoen in gedeelde en ziektespecifieke immunologische mechanismen. Dit zal bijdragen aan ons begrip van JDM immuunpathogenese in het specifiek en de biologische (re)classificatie van juveniele systemische auto-immuunziekten in het algemeen. In het huidige onderzoeksvoorstel willen we in een multicenter studie deze biomarkers valideren om de monitoring van ziekteactiviteit bij JDM te optimaliseren. Daarmee wordt het wellicht mogelijk om behandelstrategieën te individualiseren, hetzij door intensivering van de behandeling, hetzij door sneller afbouwen van de corticosteroiden. Tot slot zullen onze data meer inzicht geven in immunologische mechanismen in JDM en hoe dit zich verhoudt tot andere systemische auto-immuunziekten binnen hetzelfde spectrum.

Doel van het onderzoek

- 1) Validatie van CXCL10, TNFR2, en galectin-9 als biomarkers voor het monitoren van ziekteactiviteit bij patiënten met (J)DM.
- 2) Onderzoeken van de rol van IL-18, CCL2, CCL4, CCL19, CCL27, CXCL10, CXCL13, TNFR1, TNFR2, galectin-9 en andere mogelijke biomarkers in de immuunpathogenese van JDM, in relatie tot andere systemische auto-immuunziekten.

Onderzoeksopzet

Voor de validatie van CXCL10, TNFR2, en galectin-9 als biomarker voor de ziekteactiviteit bij JDM, en voor onze secundaire doelstelling, zullen wij de volgende groepen onderzoeken

- patiënten met JDM bij ziekte debuut en tijdens follow-up
- patiënten (< 18 jaar) met een niet-inflammatoire spieraandoening
- patiënten (< 18 jaar) met systemische auto-immuunziekte
- gezonde controles (<18 jaar)
- volwassen IIM patiënten bij ziekte debuut en tijdens follow-up

Zie ook Section 4. Study design in het studieprotocol (blz 18-24).

Inschatting van belasting en risico

Bij een routine bloedafname zal extra perifeer bloed van maximaal 11 ml worden afgenomen bij kinderen en 47 ml bij volwassenen. Er zullen geen extra venapuncties worden gedaan.

In een subgroep kinderen zal een extra vingerprik worden afgenomen (1 of 2 keer, alleen in kinderen van 12 jaar en ouder, met expliciete toestemming). Bij de ziektespecifieke S4S controles zullen een paar extra druppels worden afgenomen bij een routine vingerprik.

Bij spierbiopten voor diagnostiek worden standaard 3-5 biopten worden afgenomen. De biopten die niet worden gebruikt voor diagnostiek zullen voor dit project worden gebruikt. Dit geldt ook voor ander restmateriaal dat wordt verkregen in de reguliere zorg/diagnostiek.

CMAS, MMT, DAS, CAT, CHAQ, en andere klinische gegevens volgens een internationale consensus core dataset voor JDM (McCann et al. 2018) worden routinematig gebruikt in de kliniek om de ziekteactiviteit van patiënten met JDM te monitoren.

De MRC schaal, aangepaste versies van de MDAAT en MDI, en SF-36 worden gebruikt om de ziekteactiviteit van volwassen patiënten met IIM te monitoren.

Klinische data van patiënten met andere systemische auto-immuunziekten zullen gerapporteerd worden zoals standaard in de kliniek.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3584 EA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3584 EA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

JDM:

- ondertekend informed consent
- diagnose juveniele dermatomyositis volgens Bohan en Peter criteria en/of EULAR/ACR classificatie criteria.
- leeftijd jonger dan 18 jaar

S4S ziekte controles:

- informed consent
- leeftijd < 18 years
- diagnose congenitale myopathie, spierdystrofie of mitochondriale myopathie, of een andere non-inflammatoire myopathie of neuromusculaire ziekte

Volwassen IIM:

- informed consent
- diagnose IIM met EULAR/ACR classificatie criteria
- myositis overlap syndromen
- Leeftijd ≥ 18 jaar

Systemische auto-immuunziekten:

- diagnose van systemische lupus erythematoses (SLE), mixed connective tissue disease (MCTD), overlap syndromen, scleroderma/morphea, vasculitis, of een andere systemische auto-immuunziekte

Gezonde controles:

- ondertekend informed consent
- leeftijd <18 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

In alle groepen: geen informed consent

S4S ziektespecifieke controles: chronische inflammatoire aandoeningen

Gezonde controles: immuungemedieerde, neurologische of metabole aandoeningen

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	22-06-2015
Aantal proefpersonen:	365
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2015
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Afgewezen	
Datum:	10-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	NL47875.041.14