

Een exploratieve studie om de rol van IL-23 responsieve immuuncellen te onderzoeken in patiënten met de ziekte van Crohn met postoperatief recidief

Gepubliceerd: 19-05-2023 Laatste bijgewerkt: 19-08-2024

Primaire doelstellingen: Het ontrafelen van de immunologische kenmerken van postoperatieve recidiverende CD en het bestuderen van de immunologische veranderingen in de IL-23 pathway na behandeling met biologicals. Secundaire doelstellingen: Klinische...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53563

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DIVE-23

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen
- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

De ziekte van Crohn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amsterdam UMC

Overige ondersteuning: Eigen onderzoeksfondsen van prof dr D'Haens

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: IL-23, Postoperatief recidief, Ziekte van Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat

Immunologische veranderingen na behandeling met verschillende biologicals na 16 weken

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaat

- Veranderingen in klinische, endoscopische en histologische uitkomsten na 16 weken met verschillende biologicals.
- Verandering van IL-23 pathway cytokines en mediatoren.
- Verschillen in transcriptionele signaturen (bulk RNA sequencing) in ileaal weefsel.
- Veranderingen in IL-23R+ cellen, IL 23+ cellen, FcγR

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Inflammatoire darmziekten (IBD's), waaronder colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn (CD), vormen een groep invaliderende chronische ziekten die de levenskwaliteit van patiënten sterk beïnvloeden en hoge kosten met zich meebrengen in termen van behandeling en productiviteitsverlies. De incidentie van IBD neemt wereldwijd toe en er is een dringende klinische behoefte aan de ontwikkeling van nieuwe therapieën.

De ontdekking en ontwikkeling van effectieve therapieën voor de behandeling van IBD hangt in de eerste plaats af van een beter begrip van de onderliggende

mechanismen, waaronder de manier waarop proinflammatoire cellen zich onbeperkt vermenigvuldigen.

Er is vastgesteld dat de cytokine interleukine (IL-23) een centrale rol speelt in de pathofysiologie van IBD. Op dit moment zijn antilichamen gericht tegen IL-23 in een vergevorderd stadium van ontwikkeling voor de behandeling van zowel CD als colitis ulcerosa (UC). IL-23 maakt deel uit van de IL-12 familie van cytokines. De p40-subunit wordt gedeeld door IL-23 en IL-12; de p19-subunit is uniek voor IL-23. Tot dusver lijkt de werkzaamheid van selectieve anti-IL-23 blokkade (via anti-p19 antilichamen) 5-10% beter voor klinische en endoscopische resultaten dan het richten van zowel IL-23 als IL-12 met behulp van anti-p40 antilichamen. Om de effecten van IL-23 (en IL-12) in IBD's te begrijpen, moeten de meest relevante immuuncellen die op deze cytokinen reageren, worden geïdentificeerd.

Een celtype dat sterk gecontroleerd wordt door de IL-23 pathway zijn vermoedelijk de "innate lymphoid cells" (ILC's). ILC's bestaan uit 5 subsets: ILC1, ILC2, ILC3, NK-cellen en Lymphoid tissue inducer cellen. Dit zijn relatief zeldzame cellen die zich op een strategische plaats in weefsels bevinden om de aangeboren immuniteit en de weefselhomeostase te regelen. Van deze subsets zijn de ILC3's dominant in gezond darmweefsel. Deze cellen zijn in staat IL-22 te produceren, waardoor de homeostase van het darmepitheel in stand wordt gehouden. De samenstelling van ILC's in zieke weefsels van CD-patiënten die een operatie ondergaan, is drastisch verschillend van normaal weefsel, wat deels te wijten is aan de uitgebreide plasticiteit van ILC's. ILC3's zijn in staat om te veranderen in interferon (IFN)gamma producerende ILC1's in reactie op IL-12 geproduceerd door macrofagen in de darm. Het is mogelijk dat IL-23 de shift naar IL1 (geïnduceerd door IL-12) bevordert en bijdraagt aan de chronische inflammatie, maar dit moet nog worden onderzocht. Niettemin is het zeer waarschijnlijk dat dit mechanisme ook een centrale rol speelt bij opvlammingen van de ziekte van Crohn na darmresectie. Postoperatieve recidieven worden waargenomen bij >80% van de CD-patiënten die een resectie ondergaan. Andere IL-23-responsieve celtypes waaronder Th17, mucosaal-geassocieerde invariante T (MAIT) cellen, en TCR-gammadelta-cellen zijn ook aanwezig in de darm, maar terwijl Th17-cellen betrokken zijn bij IBD's in experimentele diermodellen, is het nog onbekend of deze cellen betrokken zijn bij de pathologie van CD.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

Het ontrafelen van de immunologische kenmerken van postoperatieve recidiverende CD en het bestuderen van de immunologische veranderingen in de IL-23 pathway na behandeling met biologicals.

Secundaire doelstellingen:

Klinische, endoscopische en histologische respons van verschillende biologicals

bij postoperatieve recidieven van patiënten met Crohn.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, multi-center studie naar CD-patiënten met postoperatief recidief, gediagnosticeerd bij ileocolonoscopie. We zullen 8 bipten nemen bij de baseline endoscopie en 8 bipten bij de week 12-26 endoscopie. Het aantal bipten is gebaseerd op eerdere ervaringen met het aantal bipten dat nodig is voor een betrouwbare single cell read-out. Zes bipten worden genomen in het neoterminale ileum en zullen worden geanalyseerd om de specifieke immuuncelpopulaties te identificeren, waaronder zeldzame cellen zoals ILC en IL-23R positieve immuuncellen. 2 bipten worden ook genomen uit het neoterminale ileum en zullen worden gebruikt voor H&E kleuring en spatial transcriptomics.

Patiënten zullen worden behandeld volgens de routine medische zorg.

Recidief van CD wordt gedefinieerd door de aanwezigheid van ulceraties (endoscopische Rutgeerts' score $\geq$ i2a) in het neoterminale ileum. Alle bipten worden genomen in ontstekingsgebieden, in de nabijheid van (maar niet in het midden van) ulcera.

Inschatting van belasting en risico

De deelnemers zullen een chirurgische resectie en ileocolonoscopie ondergaan als onderdeel van hun medische behandeling. Na 12-16 volgt een tweede scopie om het effect van de behandeling te beoordelen (als in routine zorg (week 26), maar dan vervroegd). We nemen 4 extra bipten af bij endoscopie en nemen extra bloed af bij bloedafname. Risico's hiervan zijn zeer laag.

De behandelingen vinden plaats in routine zorg en geven geen extra risico's dan al bekend.

Contactpersonen

Publiek

Amsterdam UMC

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Amsterdam UMC

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Leeftijd $\geq$ 18 jaar oud
- Mannen of niet-zwangere vrouwen (die geen borstvoeding geven)
- Vrouwen dienen adequate contraceptiemiddelen te gebruiken tijdens het onderzoek
- Patienten met postoperatief recidief bij routine endoscopie 6-24 maanden na resectie, gedefinieerd als: aanwezigheid van ulceraties (Rutgeers' score $\geq$ i2a) in het neoterminal ileum
- Negatieve tuberculose (TB) screening, volgens lokaal protocol (zie sectie 8.3)
- Naar het oordeel van de onderzoeker is de proefpersoon in staat de protocolvereisten te begrijpen en na te leven;
- De proefpersoon ondertekent en dateert een schriftelijk toestemmingsformulier en een eventueel vereiste toestemming voor de bescherming van de persoonsgegevens voordat met de onderzoeksprocedures wordt begonnen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Alle aandoeningen (bv. geschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik, of gebrek aan therapietrouw) die, naar de mening van de onderzoeker, het vermogen van de patiënt om aan de onderzoeksprocedures te voldoen in de weg kunnen staan;
- Elke aandoening waarbij een van de mogelijke behandelingen naar het oordeel van de onderzoeker gecontra-indiceerd is (bv. hartfalen klasse 3-4 volgens de

New York Heart Association [NYHA], multiple sclerose, actieve infecties).

- Een onderzoeksgeneesmiddel ontvangen in de afgelopen 30 dagen (of 5 halfwaardetijden)
- Momenteel deelnemen of van plan zijn deel te nemen aan een onderzoek waarbij een onderzoeksproduct betrokken is.
- Huidige diagnose van onbehandelde tuberculose (actief of latent), humaan immunodeficiëntievirus (HIV) of actieve/chronische hepatitis B- of C-infectie (HBV, HCV).
- Actieve of geplande zwangerschap tijdens het onderzoek.
- Voorafgaande diagnose van dysplasie in het colon (behalve bij verwijderde adenomen).
- Voorgeschiedenis van maligniteit in de 3 jaar voorafgaand aan de randomisatie, met uitzondering van niet-melanome huidkanker.
- Een behandeling met biological tussen operatie en eerste endoscopie.
- Positieve Clostridium difficile toxine B in de feces. Patiënten die positief testen kunnen worden behandeld volgens de lokale richtlijn en toch deelnemen aan het onderzoek als zij niet langer dan 4 weken na het screeningsbezoek negatief testen op Clostridium difficile toxine B.
- Aanwezigheid van stoma zonder ileocolische anastomose of pouch
- Actief periaanaal abces of drainerende fistel
- ALAT of ASAT > 3x de bovengrens van normaal bij screening
- Verhoogd bloedingsrisico: stollingsstoornis of gebruik van anticoagulantia of DOAC's

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 05-06-2023

Aantal proefpersonen: 30

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-05-2023

Soort: Eerste indiening

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	NL82888.018.22