

Het ontcijferen van voorspellers van immuun checkpoint remmer-geïnduceerde dikkedarmontsteking

Gepubliceerd: 14-04-2022 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Het primaire doel is om de factoren te bepalen die de gevoeligheid voor IMC verhogen om zo voorspellende biomarkers te identificeren.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53776

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DECIPHER

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen
- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

Ontsteking van de dikke darm ten gevolge van immunotherapie (immuun checkpoint remmers)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amsterdam UMC

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Immunotherapie, immuun checkpoint remmer-gemedieerde colitis, Immuun gemedieerde bijwerkingen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Incidentie van elke graad IMC en graad 3/4 IMC binnen 12 weken
2. Ontwikkeling van IMC met bijbehorend interval (start immuun checkpoint remmers tot aanvang symptomen).
3. Frequenties en fenotypes van immuuncelpopulaties en cytokine productie in de dikke darm van patiënten vóór en tijdens behandeling met immuun checkpoint remmers
4. Verschillen in immuuncelpopulaties vóór en tijdens de behandeling met immuun checkpoint remmers bij patiënten die uiteindelijk IMC ontwikkelen vergeleken met patiënten die geen IMC ontwikkelen

Secundaire uitkomstmaten

5. Verschillen in het microbioom en metabooloom vóór en tijdens de behandeling met immuun checkpoint remmers, bij patiënten die uiteindelijk IMC ontwikkelen vergeleken met patiënten die geen IMC ontwikkelen
6. Verschillen in circulerende immuuncelpopulaties en cytokines vóór en tijdens de behandeling met immuun checkpoint remmers bij patiënten die uiteindelijk IMC ontwikkelen in vergelijking met patiënten die geen IMC ontwikkelen
7. Verschillen in immuuncelpopulaties, cytokineproductie, microbioom en metabooloom samenstelling bij patiënten die verschillende soorten ICI-behandeling ondergaan (anti-PD-1/anti-CTLA-4).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een van de grootste doorbraken binnen de oncologie van de afgelopen jaren, is de ontwikkeling van immuun checkpoint remmers (ICI) oftewel immunotherapie: medicijnen die het immuunsysteem stimuleren om tumorcellen aan te vallen. Het afweersysteem doet dit ook van nature, maar veel tumoren ontwikkelen zich door deze antitumor immuunrespons uit te schakelen door middel van immuno-editing van kanker. Voorbeelden hiervan zijn de productie van ontstekingsremmende cytokines of de stimulatie van eiwitten die leiden tot inactivatie/ uitputting van T-cellen, zoals oncogene PD-L1-expressie (Programmed cell Death Ligand 1). Wanneer PD-1 (Programmed cell Death 1) op geactiveerde T-cellen bindt aan PD-L1, stopt de T-cel met prolifereren en raakt het uitgeput. Vergelijkbare anergische reacties in T-cellen worden waargenomen wanneer CTLA-4 (Cytotoxic T-lymfocyte-associated 4) op T-cellen bindt aan liganden zoals CD80/CD86.

In de afgelopen decennia zijn antilichamen tegen CTLA-4 en PD-1 of PD-L1 ontwikkeld om deze breuken op uitgeputte T-cellen los te laten. Het is intrigerend dat dit inderdaad leidt tot anti-tumor immuun responsen en bij subgroepen van patiënten zelfs tot volledig respons, zelfs bij uitgezaaide kanker. Gezien dit ongekend potentieel om kanker te genezen, richten veel wetenschappers zich nu op het vinden van manieren om de immuunrespons tegen kanker te verbeteren met behulp van verschillende immuun-modulerende geneesmiddelen.

Helaas is het gebruik van immuun checkpoint remmers niet geheel ongevaarlijk. Zoals men zich kan voorstellen, gaat gegeneraliseerde immuun activatie gepaard met aanzienlijke immuun gerelateerde bijwerkingen (irAE's). Deze bijwerkingen zijn onder andere ICI-geassocieerde thyreoïditis, - hepatitis en colitis.

ICI-gemedieerde colitis (IMC) is een van de meest waargenomen irAE's die kan leiden tot stopzetting van de therapie. Vaak hebben patiënten met ernstige IMC ziekenhuisopname en ontstekingsremmende therapieën nodig om darmontsteking te verhelpen, zoals systemische prednison, anti-TNF-therapie of anti-integrine-antilichamen. Het onderbreken van de behandeling en het starten van ontstekingsremmende behandelingen die de tumorgroei kunnen bevorderen, is uiteraard schadelijk voor de patiënt.

Daarom is de grootste uitdaging en grotendeels on vervulde klinische behoefte het voorspellen welke patiënten vatbaar zijn voor het ontwikkelen van IMC. Dit zou het veld de immunotherapie enorm vooruit helpen, aangezien patiënten met een hoge kans op IMC profylactisch zouden kunnen worden behandeld met darm specifieke ontstekingsremmende geneesmiddelen om ernstige irAE's te voorkomen

en antikanker behandelingen voort te zetten.

Met deze studie willen wij de factoren ontrafelen die de risico voor IMC verhogen, waaronder de samenstelling van het immuunsysteem en het microbiom in de darmen om voorspellende biomarkers voor IMC-gevoeligheid te vinden. Tegelijkertijd hopen we signalen te vinden die de immuunrespons van het colon 'stil' houden, informatie die uiteindelijk ook nuttig kan zijn om immuun uitputting bij inflammatoire darmaandoeningen (IBD) te begrijpen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is om de factoren te bepalen die de gevoeligheid voor IMC verhogen om zo voorspellende biomarkers te identificeren.

Onderzoeksopzet

Onderzoeker geïnitieerde prospectieve cohort studie

Inschatting van belasting en risico

Belasting: Patiënten zullen de uitvoerende onderzoeker 4 tot 6 keer na rekrutering bezoeken, afhankelijk van of de patiënt IMC ontwikkelt of niet. Gedurende deze bezoeken zullen procedures zoals echografie van de darmen of sigmoïdoscopie worden uitgevoerd. Het doel is om deze meetmomenten in te plannen op de dagen van ICI-behandeling of polikliniekbezoeken bij de oncoloog om zo de patiëntbelasting te verminderen. Bloedafnames zullen indien mogelijk worden gecombineerd met routinetests en ontlastingsmonsters kunnen thuis worden voorbereid voorafgaand aan het ziekenhuisbezoek.

Risico's: Een sigmoïdoscopie wordt doorgaans goed verdragen en wordt in de dagelijkse klinische praktijk uitgevoerd zonder gebruik van analgetica en/of anesthesie. Voorbereiding voor sigmoïdoscopie omvat de toediening van een klysma voorafgaand aan de sigmoïdoscopie. Intestinale echografie is een goed verdragen en niet-invasief diagnostisch hulpmiddel. Dit is optioneel voor alle deelnemende patiënten om te ondergaan.

Voordeel: Er is geen evident voordeel voor patiënten die ervoor kiezen deel te nemen aan dit onderzoek. Er wordt gestreefd naar nieuwe inzichten in de pathofysiologie van IMC en om methoden om te voorspellen, om zo het optreden en de ernst ervan te voorkomen bij patiënten die ICI-behandeling ondergaan, verder te beoordelen.

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)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Patiënten vanaf 18 jaar gediagnosticeerd met een maligniteit.
- Nieuwe ICI-behandeling met Nivolumab, Pembrolizumab (anti-PD-1) of Ipilimumab (anti-CTLA-4) monotherapie of anti-CTLA-4 en anti-PD-1 combinatietherapie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

- Patiënten die geen toestemming voor deelname kunnen geven.
- IBD in medische voorgeschiedenis
- Levensverwachting < 6 maanden
- Virale of bacteriële infectie gedurende de afgelopen week
- Recent antibioticagebruik (<3 maanden)
- Gebruik van ontstekingsremmende medicijnen (bijvoorbeeld prednisolon, anti-TNF, anti-IL12/23)- Patiënten die worden behandeld met chemotherapie

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: 22-09-2022

Aantal proefpersonen: 100

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-04-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-08-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
020 566 7389
mecamc@amsterdamumc.nl

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	NL79489.018.21