

# Biomarkers in speeksel t.b.v. de diagnostiek naar het syndroom van Sjögren. Een multi-center studie.

Gepubliceerd: 12-06-2013 Laatste bijgewerkt: 25-04-2024

Het doel van deze studie is het ontwikkelen van een biomarker panel voor het stellen van de diagnose SS. De uitkomsten van de biomarker test zullen worden afgezet tegen de uitkomsten van de diagnostische work-up volgens de ACR criteria. Doel 1 Het...

|                             |                                                  |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                  |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                  |
| <b>Type aandoening</b>      | Auto-immuunziekten                               |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON39480

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Biomarkers in speeksel t.b.v. de diagnostiek naar het syndroom van Sjögren

### Aandoening

- Auto-immuunziekten

### Synoniemen aandoening

syndroom van Sjögren

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Universitair Medisch Centrum Groningen

**Overige ondersteuning:** National Institutes for Dental and Craniofacial Research (NIDCR); onderdeel van de National Institutes of Health (NIH); USA

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** biomarker, proteomics, speeksel, syndroom van Sjögren

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Validatie van de individuele biomarkers.

Dit onderzoeksproject test de hypothese dat op basis van bepaalde bestanddelen in speeksel, SS patiënten kunnen worden onderscheiden van patiënten met sicca klachten die niet blijken te zijn gerelateerd aan SS zoals gedefinieerd door de ACR. Het streven is een biomarker panel samen te stellen dat tenminste 95% sensitief is om SS patienten van non-SS sicca patiënten te onderscheiden. Dit panel van biomarkers zal tijdens het eerste deel van deze studie (zie doel 1) worden getest en vervolgens in het tweede deel van deze studie (zie doel 2) worden bevestigd. Indien het ontwikkelde biomarker panel voldoende sensitief en specifiek blijkt te zijn, zal dit panel in een toekomstige biomarker validatie studie in een nieuw cohort van sicca patiënten worden gevalideerd.

### Secundaire uitkomstmaten

N.v.t.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Het syndroom van Sjögren (SS) is een progressieve, chronische auto-immuunziekte die wordt gekarakteriseerd door sicca symptomen (droge ogen: keratoconjunctivitis sicca (KCS); droge mond: xerostomie). Ongeveer 4 miljoen Amerikanen lijden aan SS, en veel meer vrouwen dan mannen (ratio 9:1). Het

primair syndroom van Sjögren (pSS) omhelst alleen KCS en xerostomie (eventueel te samen met zwelling van de grote speekselklieren, het syndroom wordt secundair genoemd (sSS) als tevens een andere auto-immuunziekte aanwezig is zoals reumatoïde artritis (RA) of systemische lupus erythematosus (SLE). In 5 tot 10% van de SS patiënten kan zich een B-cel lymfoom van de speekselklieren ontwikkelen, gewoonlijk een zogenaamd mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymfoom.

Het stellen van de diagnose pSS is klinisch een uitdaging, omdat het berust op een in 2002 door de Amerikaans Europese Consensus Groep (AECG) opgestelde criteria set die zes componenten omvat. De AECG criteria betreffen: 1) het vaststellen van de oogklachten, 2) het vaststellen van de klachten van de mond, 3) een objectieve beoordeling van de oogcomponent, 4) een objectieve beoordeling van de speekselklierdysfunctie, 5) het beoordelen van een biops van de speekselklieren, en 6) serologisch onderzoek (aanwezigheid van anti SSA en anti SSB auto-antilichamen). Voor het stellen van de diagnose SS moeten ten minste 4 van deze 6 criteria positief zijn, waarvan tenminste het biops of het serum.

In april 2012 heeft het American College of Rheumatology zijn goedkeuring verleend aan een nieuwe set classificatie criteria voor SS. Voor het stellen van de diagnose SS moeten 2 van de volgende 3 criteria positief zijn: 1) aanwezigheid van auto-antilichamen tegen SSA of SSB of (een positieve reumafactor en een ANA titer  $\geq 1:320$ ), 2) KCS met een zogenaamde ocular staining score  $\geq 3$ , 3) aanwezigheid van een focale lymfocytair sialadenitis met een focus score  $\geq 1/4$  mm<sup>2</sup> lipspeekselklierweefsel. Het is nog onzeker of de European League Against Rheumatism (EULAR), die de AECG criteria voorstaan, de nieuwe ACR criteria zullen accepteren of aan zullen geven dat deze nieuwe criteria set zou moeten worden gemodificeerd en ook componenten van de AECG criteria zou moeten bevatten. Daarom zullen alle patiënten ook een volledige work-up volgens de AECG criteria ondergaan, zodat de bevindingen van het onderzoek zowel tegen de ACR criteria (primaire uitkomstmaat), de AECG criteria als een eventuele combinatie daarvan kunnen worden afgezet.

Het op een juiste wijze diagnostiseren en classificeren van SS patiënten is klinisch vaak een uitdaging die soms meer dan 10 jaar in beslag neemt alvorens tot een diagnose te komen. Een vroegtijdige en accurate diagnose is juist cruciaal voor SS gezien het progressieve karakter van deze aandoening. Het doel van de onderhavige studie is derhalve is het ontwikkelen van een biomarker panel om vroegtijdig SS te kunnen diagnosticeren (SS volgens de ACR criteria). Dit panel van biomarkers zal vervolgens in een onafhankelijk biomarker validatie studie nader worden getest. Gestreeft wordt naar een sensitiviteit van ten minste 98% en een specificiteit van ten minste 50%. Bij een dergelijke sensitiviteit en specificiteit is het de verwachting dat in ten minste 50% van patiënten met sicca klachten geen volledige diagnostische SS work-up behoeft te worden gedaan. Dit zou een belangrijke sprong voorwaarts zijn aangezien momenteel in 50-70% van de patiënten met de verdenking SS niet deze aandoening wordt vastgesteld. Gezien dit gegeven is het klinisch van groot belang over een dergelijke biomarker test te beschikken:

1) Bij een sensitiviteit en specificiteit van, respectievelijk, 98% en 50% kan

een onnodige diagnostische work-up voor SS in circa 2/3 van de patiënten worden voorkomen;

2) Klinici die een patiënt verdenken van SS kunnen eerst een speekseltest doen om te kijken of het biomarker profiel in speeksel van deze patiënt past bij SS. De uitkomst van deze test kan als een screening/risico afweging worden gebruikt. Als de uitkomst van de test positief is, kan de patiënt aan een volledige diagnostische work-up worden onderworpen, als de uitkomst negatief is kan de verder diagnostiek worden beperkt tot die componenten waar de patiënt last van heeft (bijv. KCS).

3) Zowel de AECG criteria als de ACR criteria bevatten invasieve onderdelen en zijn tijdrovend en kostbaar. Vaak is serologisch onderzoek en het nemen van een speekselklierbiopsie noodzakelijk. De diagnostische work-up neemt snel in de orde van 12 weken in beslag. Een speekseltest zou deze belasting tot een fractie van de tijd en kosten kunnen terugbrengen.

## **Doel van het onderzoek**

Het doel van deze studie is het ontwikkelen van een biomarker panel voor het stellen van de diagnose SS. De uitkomsten van de biomarker test zullen worden afgezet tegen de uitkomsten van de diagnostische work-up volgens de ACR criteria.

### **Doel 1**

Het testen van de individuele biomarker associatie (OR) met de SS diagnose op basis van de ACR criteria en het testen van de sensitiviteit en specificiteit van het biomarker panel voor het stellen van de diagnose SS (interim analyse op basis van de eerste 210 speekselmonsters).

### **Doel 2**

Het bevestigen en zo mogelijk verder verfijnen van de sensitiviteit en specificiteit van het op basis van de interim analyse opgestelde biomarker panel voor het stellen van de diagnose SS aan de hand van de speekselmonsters van alle 420 patiënten.

## **Onderzoeksopzet**

Van 420 patiënten met klachten over droge ogen en een droge mond (sicca klachten) die zijn verwezen na één van de drie deelnemende centra voor een diagnostische work-up van SS zal een speekselmonster worden verzameld gedurende het eerste bezoek van de patiënt aan het betreffende centrum voor een work-up van de orale component. De verzamelde speekselmonsters zullen naar UCLA worden verzonden en aldaar worden geanalyseerd volgens het door UCLA opgestelde protocol voor de speeksel biomarker test. Op basis van de uitslag van deze test zal een speekselmonster worden geklassificeerd als passen bij SS of niet. Vervolgens zullen de UCLA data worden gematcht met de uitkomsten van de diagnostische work-up volgens de ACR criteria. Op basis van de uitkomsten van

deze analyse zal worden beoordeeld of de uitkomsten van de biomarker test voldoende overeenstemmen met de uitkomsten van de diagnostische work-up volgens de ACR criteria. Aangezien alle patiënten ook worden onderworpen aan een volledige work-up volgens de AECG criteria, zullen de analyses worden herhaald voor deze criteria set.

### **Inschatting van belasting en risico**

Behalve dat het de patient tijdens een regulier bezoek tijd kost om een vragenlijst in te vullen en een speekselmonster te doneren, is het afnemen van een speekselmonster risicoloos voor de patiënt.

Voor de ACR criteria is echter vereist dat een lipbiopsie wordt genomen. In de literatuur wordt gemeld dat het biopteren van de kleine speekselkliertjes in de lip kan leiden tot een doof plekje in de lip. Dit treedt, bij een juiste techniek en een ervaren operator, echter zelden op. Opgemerkt moet worden opgemerkt dat het nemen van een lipbiopt wereldwijd tot het routine onderzoek behoort bij diagnostische work up van Sjögren patiënten.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1  
Groningen 9713 GZ  
NL

### **Wetenschappelijk**

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1  
Groningen 9713 GZ  
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 18 jaar of ouder zijn.
- Proefpersonen moeten sicca klachten hebben, namelijk een droge mond (xerostomie) en droge ogen.
- Proefpersonen moeten bereid zijn een vragenlijst in te vullen (circa 10 min).
- Proefpersonen moeten bereid zijn speeksel te doneren.
- Proefpersonen moeten bereid zijn om naast een parotisbiopt een lipbiopt te ondergaan.
- Proefpersonen moeten bereid en in staat zijn om ca. 8 ml bloed te geven.

(voor details zie bladzijden 15 en 16 van het protocol)

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Proefpersonen die medicatie gebruiken die monddroogheidsklachten kunnen veroorzaken, die bestraald zijn in het hoofdhalssgebied (m.u.v. patiënten die een behandeling van een schildklier-aandoening met radioactief jodium hebben ondergaan), die bekend zijn met een hepatitis C virus infectie, die lijden aan HIV, die lijden aan sarcoïdose, die lijden aan graft-versus-host disease, die lijden aan of hebben geleden aan een mondholte tumor, die zwanger zijn, bij wie eerder de diagnose syndroom van Sjögren is gesteld of bij wie een andere auto-immuunziekte is vastgesteld (RA, SLE, CREST, sclerodermie, MCTD, polymyositis).

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

|           |                     |
|-----------|---------------------|
| Controle: | Geen controle groep |
| Doel:     | Diagnostiek         |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 13-12-2013            |
| Aantal proefpersonen:   | 120                   |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 12-06-2013                                              |
| Soort:              | Eerste indiening                                        |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 18-10-2013                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |

## 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          |
|--------------------|-------------|
| ClinicalTrials.gov | NCT01807689 |

**Register**

CCMO

**ID**

NL38920.042.13