

De associatie tussen serum en darmweefsel eiwitprofielen bij patiënten met chronische inflammatoire darmziekten

Gepubliceerd: 09-03-2017 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Het doel van dit onderzoek is een accurate beschrijving te geven van de correlatie tussen de serum en darmweefsel eiwitprofielen van patiënten met IBD voor een vooraf bepaalde set van 94 ontstekings eiwitten. Dit helpt ons vast te stellen welke...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmstelselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON45257

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ASCERTAIN trial

Aandoening

- Maagdarmstelselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

chronische inflammatoire darmziekte, colitis ulcerosa, ziekte van Crohn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Hoofdonderzoeker: aanwezige winstreserves

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: biomarkers, correlatie, eiwitten, inflammatoire darmziekten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Primair:

1.1 Het analyseren van de correlatie van het eiwitprofiel van het darmslijmvlies en het serum bij IBD

Secundaire uitkomstmaten

2. Secundair:

2.1 Het identificeren van de bron locatie met grootste concentratie aan potentiële (eiwit) biomarkers

2.2 Het identificeren van kandidaat biomarkers welke kunnen:

2.2.1 differentiëren tussen IBD en niet-IBD

2.2.2 differentiëren tussen ziekte van Crohn (ZvC) en colitis ulcerosa (CU)

2.2.3 differentiëren tussen subgroepen evenredig aan de endoscopische ziekteactiviteit

2.3 Het identificeren van mogelijke doelwit eiwitten voor ontwikkeling van toekomstige medicatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Met een incidentie en prevalentie van 24.3/100,000/j en 505/100,000 voor CU en een incidentie en prevalentie van 12.7/100,000 en 322/100,000 respectievelijk voor de ZvC zien we een toename van deze invaliderende chronische aandoening [1]. Het treft voornamelijk patiënten tussen de 2de en 4de decade van hun leven

wat resulteert in langdurige kosten voor de patiënt en de maatschappij. Ondanks snelle uitbreiding van het therapeutisch arsenaal reageert een aanzienlijk deel van de patiënten niet op een deel van de beschikbare en kostbare medicijnen waardoor soms jaren moet worden gezocht naar het juiste beleid voor de juiste patiënt. Dit is niet alleen vanuit het standpunt van de patiënt - met een grotere kans op complicaties van de ziekte en nutteloze en potentieel schadelijke blootstelling aan medicatie - maar ook vanuit een farmaco-economisch standpunt een grote belasting. Gezien de uitgesproken heterogene aard van IBD, is er nood aan meer gepersonaliseerde zorg op maat (*precision medicine*). Het onderzoek naar biomarkers welke hier aan kunnen bijdragen, is daarom van essentieel belang.

Naast de drie reeds langer bestaande therapeutische categorieën in de behandeling van IBD (thiopurines, TNF-* inhibitoren en anti-integrine antilichamen), is er één recent bijgekomen (anti-IL23 antilichamen) en komt er één binnenkort op de markt (JAK remmers). Predictieve biomarkers voor therapie respons zouden een grote aanwinst zijn bij de keuze tussen deze categorieën. Onderzoek naar dit soort voorspellers, binnen het domein van de oncologie, heeft geleid tot krachtige biomarkers zoals BRCA en KRAS mutaties en het meer recente CDX2 [2, 3]. Deze hebben een grote impact gehad op het medische beleid en de prognose. Gezien de klinische toegankelijkheid ervan, heeft veel onderzoek naar biomarkers zich gericht op het bloed. Recent onderzoek wijst echter uit dat de grootste concentratie van potentiële biomarkers kan worden gevonden in het weefsel/vocht dat zich dichtbij de ziektelocatie (*proximal fluid*) bevindt [4, 5].

1. Molodecky, N.A., et al., Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, 2012. 142(1): p. 46-54 e42; quiz e30.
2. Dalerba, P., et al., CDX2 as a Prognostic Biomarker in Stage II and Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med*, 2016. 374(3): p. 211-22.
3. La Thangue, N.B. et al., Predictive biomarkers: a paradigm shift towards personalized cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011. 8(10): p. 587-96.
4. Hanash, S.M., S.J. Pitteri, and V.M. Faca, Mining the plasma proteome for cancer biomarkers. *Nature*, 2008. 452(7187): p. 571-9.
5. Teng, P.N., et al., Advances in proximal fluid proteomics for disease biomarker discovery. *J Proteome Res*, 2010. 9(12): p. 6091-100.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is een accurate beschrijving te geven van de correlatie tussen de serum en darmweefsel eiwitprofielen van patiënten met IBD voor een vooraf bepaalde set van 94 ontstekings eiwitten. Dit helpt ons vast te stellen welke locatie de grootste concentratie aan potentiële biomarkers bevat en aanbevelingen te doen voor toekomstig onderzoek naar klinisch relevante biomarkers. Daarnaast verwachten we kandidaat biomarkers te identificeren met mogelijke validatie in het serum. Tot slot zouden er eiwitten/cytokines kunnen worden vastgesteld die een doelwit voor toekomstige medicatie zouden kunnen

vormen.

Onderzoeksopzet

De trial bestaat uit twee fases:

1. Prospectieve inclusie van 92 patiënten met verzameling van:
 - 1.1 1 serum tube voorafgaand aan het reeds geplande endoscopisch onderzoek
 - 1.2 5 darmbiopten van ziek darmweefsel op per protocol vastgelegde locatie
2. Analyse:
 - 2.1 Het serum en darmweefsel worden geanalyseerd voor een reeds vastgestelde set van 94 eiwitten
 - 2.2 De correlatie tussen de eiwitprofielen van het darmweefsel en het serum wordt geanalyseerd

Analyses zullen grotendeels plaatsvinden (voor 92 eiwitten) in OLINK bioscience, Uppsala, Zweden. Aldaar zal gebruik worden gemaakt van de *Proseek Multiplex Inflammation Panel* [6], met de moderne *proximity extension assay* technologie. Voor de overige twee eiwitten zullen analyses in het Tytgat Institute for Liver and Intestinal Research door de uitvoerder (TS) gebeuren.

Inschatting van belasting en risico

Het is een cross-sectioneel onderzoek met 1 tijdstip van interventie. Er worden 5 darmbiopten en 5mL serum afgenomen in onderzoeksverband. Het risico van deze interventies is klein. Een venapunctie is niet nodig aangezien een infuus reeds wordt geplaatst voor het toedienen van medicatie tijdens de endoscopische procedure. Bij het nemen van de biopten is er een klein risico op het optreden van complicaties. Dit zijn:

- een bloeding
- een perforatie

Het risico op deze complicaties is in de literatuur beschreven als 1:10,000 [1]. Als een complicatie optreedt kan deze in de meeste gevallen tijdens de procedure endoscopisch worden verholpen (middels hemostase dan wel clipping). In zeldzame gevallen, is een ziekenhuis opname noodzakelijk al dan niet gepaard gaand met een chirurgische ingreep, het toedienen van antibiotica en/of bloed transfusies.

Concluderend beschouwen wij het risico en de belasting voor patiënten als verwaarloosbaar klein.

1. Yao, M.D., et al., Multiple endoscopic biopsies in research subjects: safety results from a National Institutes of Health series. *Gastrointest Endosc*, 2009. 69(4): p. 906-10.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
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)

1. patiënten * 18 jaar oud
2. Diagnose van inflammatoire darmziekte gebaseerd op de combinatie van de anamnese, het lichamelijk onderzoek, de familiale voorgeschiedenis, laboratorium uitslagen, endoscopische resultaten zoals het histologisch onderzoek van de darmbiopten, beeldvorming en eventuele peroperatieve vondsten
3. ondertekend toestemmingsformulier
4. klinische indicatie voor een endoscopie (ileo-, coloscopie, sigmoïdoscopie) onafhankelijk

van dit onderzoek

5. Actieve ziekte, aangetoond door de combinatie van zowel klinische en/of biochemische tekens samen met endoscopische tekens:

5.1 Klinisch of biochemisch:

5.1.1 Klinisch: ZvC: Harvey Bradshaw Index (HBI) > 4. CU: simple clinical colitis activity index (SCCAI) * 5.

5.1.2 Biochemisch: CRP > 5 mg/L of faeces calprotectine (FC) > 250 mcg/g

EN

5.2 Endoscopisch: ZvC: * 1 ulcus * 0.5 cm. CU: Mayo score * 1

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Leeftijd < 18 jaar
2. Actueel gebruik van systemische antistolling waardoor het risico op bloeding bij biopsies worden verhoogd
3. Elke vorm van maligniteit welke een actueel probleem is
4. Sprake van inflammatoire ziekten, zijnde geen IDZ, of gebruik van anti-inflammatoire medicijnen welke van invloed zouden kunnen zijn op het interpreteren van de resultaten van de eiwitanalyse; dit ter beoordeling en beslissing door de onderzoeker

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	25-04-2017
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-03-2017

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	NL60058.018.16