

Voorspellen van opvlammingen van systemische lupus erythematoses met behulp van auto-antistoffen en chemokines

Gepubliceerd: 16-07-2021 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

Het primaire doel van deze studie zal zijn om prospectief de voorspellende waarde te evalueren van een combinatie van chemokinen, MMP's / TIMP's en auto-antilichaamspiegels voor het voorspellen van opflakkingen bij patiënten met SLE....

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51008

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PROFILE

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

lupus, SLE

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: GlaxoSmithKline,GSK

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: diagnostiek, systemische lupus erythematoses, voorspellen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- relatie tussen antistofprofielen/chemokines en het ontstaan van

SLE-opvlammingen in de tijd

- relatie tussen antistofprofielen/chemokines en de kwaliteit van leven/mate

van vermoeidheid bij SLE-patienten

Secundaire uitkomstmaten

- antistofprofielen/chemokines bij SLE-patienten na behandeling met biologicals

in vergelijking tot laag-risico SLE-patienten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Systemische lupus erythematoses (SLE) is een chronische autoimmuunziekte waarbij een verscheidenheid aan klinische verschijnselen en orgaanbetrokkenheid wordt gezien. Alhoewel de behandeling van SLE-patienten de afgelopen jaren is verbeterd, ontbreekt het nog altijd aan goede modellen die het beloop van de ziekte kunnen voorspellen.

In de praktijk kunnen SLE-patienten onderverdeeld worden in drie groepen:

1. Een grote groep patienten heeft *sluimerende* ziekte; na de diagnose en mogelijk een korte inductiebehandeling met corticosteroiden blijft de ziekte in remissie met alleen behandeling met hydroxychloroquine
2. Een substantiele patientengroep heeft terugkerende/opvlammende ziekte, met vooral betrokkenheid van de huid maar zonder verdere orgaanproblematiek
3. Een kleine groep patienten heeft ernstige inflammatie met uitgebreide orgaanbetrokkenheid, incusief lupus-nefritis of neuropsychiatrische SLE (npSLE) als de meest bedreigende complicaties.

De stratificatie van patienten wordt weerspiegeld in de frequentie van het ziekenhuisbezoek. Patienten met ernstiger ziekte komen vaker naar de

polikliniek en worden vaker behandeld met biologicals. In het UMC Utrecht worden patienten uit de eerste groep jaarlijks gezien, worden patiente uit de tweede groep 2 tot 4 keer per jaar gezien en patienten in de derde groep vaker. Patienten met *sluimerende* ziekte kunnen echter ineens een SLE-opvlamming krijgen, en patienten met frequente opvlammingen kunnen uiteindelijk in remissie komen.

Het zou van grote waarde zijn om snel na de diagnose deze drie patientengroepen te kunnen onderscheiden. Dit zou de behandelend arts helpen om te bepalen welke patienten slechts een keer per jaar naar de polikliniek kunnen komen, en welke patienten vaker gezien moeten worden. In de ideale situatie zou dit vroege onderscheid ook leiden tot meer persoonlijke therapiekeuzes, waarbij de behandeling intensiever kan worden als een opvlamming vermoed wordt, of afgebouwd kan worden in geval van een *laag-risico-profiel*. Het ultieme doel is dan de identificatie van *high-risk* patienten, die behandeld kunnen worden met immuunmodulerende therapie nog voordat er sprake is van inflammatoire schade, bijvoorbeeld met een combinatie van rituximab en belimumab, zoals momenteel wordt onderzocht.

De pathogenese van SLE is ingewikkeld. Genetische predispositie, pro-inflammatoire en anti-inflammatoire cytokines, auto-antistoffen, lymfocyten-subset-afwijkingen en afwijkingen in het complementsysteem zijn allemaal geassocieerd met het ontwikkelen van SLE. Momenteel ontbreekt het aan *tools* voor vroege patientstratificatie. Daarbovenop ontbreekt het aan biomarkers die een opvlamming kunnen voorspellen.

Actieve ziekte beïnvloedt het leven van SLE-patienten sterk, waarbij een minder kwaliteit van leven wordt gezien. Vermoeidheid is een belangrijk onderdeel van die kwaliteit van leven, waarbij gek genoeg SLE-activiteit niet direct correleert met vermoeidheid. Hierdoor kan een paradoxale situatie ontstaan, waarbij de behandelend arts stelt dat de ziekte onder controle is, maar de patient nog een grote ziektelast ervaart. Omdat objectieve parameters die kwaliteit van leven meten ontbreken, is het voor behandelaars lastig om met deze paradox om te gaan.

Wanneer mogelijke factoren die relevant kunnen zijn voor risicostratificatie in ogenschouw worden genomen, dan is de rol van (nieuwe) autoantistoffen in de pathogenese van SLE een belangrijk aspect. Verscheidene auto-antistoffen hebben hun waarde bewezen bij de diagnosestelling van SLE (anti-dsDNA, anti-SmD, anti-Rib-P, anti-PCNA, anti-Chromatin, anti-complement (C1q)) en veranderingen in auto-antistoftiters kan ziekteactiviteit reflecteren. Individuele antistofdiagnostiek is echter onvoldoende om SLE-activiteit te voorspellen. Daarbij komt dat bepaalde behandelingen, zoals anti-B-celbehandeling, de dynamiek van antistofvorming beïnvloeden.

Sommige chemokines en matrix-metalloproteases en hun remmers kunnen bij andere inflammatoire ziektebeelden worden gebruikt om subklinische ontsteking te meten. Urine-CXCL9 is bijvoorbeeld gecorreleerd met het risico op acute rejectie van niertransplantaties en verlies van nierfunctie. Serum-CXCL10 kan gecorreleerd zijn met SLE-activiteit. Deze urine-markers zijn echter nog niet longitudinaal in SLE bestudeerd. Dynamische titers van deze urinemarkers en de relatie met de bijbehorende serumwaardes zouden als vroege voorspellers voor

lupus-nefritis kunnen worden gebruikt.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie zal zijn om prospectief de voorspellende waarde te evalueren van een combinatie van chemokinen, MMP's / TIMP's en auto-antilichaamspiegels voor het voorspellen van opflakkingen bij patiënten met SLE. Deze benadering maakt identificatie van de markers met de beste voorspellende waarde mogelijk.

Als secundaire doelstelling zal deze studie onderzoeken of dynamische veranderingen in autoantilichaam- en chemokinespiegels verschillen tussen patiënten behandeld met of zonder anti-B-celtherapie (bijvoorbeeld met rituximab of belimumab). Bij patiënten die met anti-B-celtherapie worden behandeld, worden lagere autoantilichaamspiegels waargenomen, wat de combinatie van bestudeerde markers zou kunnen beïnvloeden. Tot nu toe is het onduidelijk of de mate van verlaging van autoantilichaamspiegels na behandeling gecorreleerd is met de werkzaamheid van de behandeling en of veranderingen in autoantilichaamspiegels bij SLE-patiënten behandeld met anti-B-celtherapie een aanwijzing kunnen zijn voor lupusaanvallen. Dit onderzoek geeft inzicht in deze relatie.

We zullen ook de relatie van deze biomarkers met de door de patiënt gerapporteerde kwaliteit van leven en vermoeidheid beoordelen. Deze markers kunnen de artsen extra handvatten bieden om de discrepantie tussen objectieve metingen door de arts en door de patiënt gerapporteerde uitkomsten te interpreteren

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve, observationele cohortstudie in één centrum, uitgevoerd op de afdeling Reumatologie en Klinische Immunologie van het UMC Utrecht. Geïnccludeerde patiënten worden gedurende 2 jaar gevolgd. De eerste metingen worden uitgevoerd bij de nulmeting, de vervolgmetingen zullen elke 3 maanden worden uitgevoerd. Gegevens uit nulmeting zullen worden gebruikt om een ** cross-sectionele onderzoeksvraag (RQ4) te onderzoeken. Aangezien dit een observationeel onderzoek is, worden behandelbeslissingen overgelaten aan het oordeel van de behandelende arts.

Bij het eerste bezoek wordt de geïnformeerde toestemming van de patiënt gevraagd. Bij het eerste bezoek wordt de medische geschiedenis en medicatiegeschiedenis van de patiënt verzameld. Als dit in de afgelopen 12 maanden niet historisch is uitgevoerd, zullen laboratoriumbeoordelingen voor antinucleaire antilichamen (ANA) worden uitgevoerd, evenals specificatie van gevonden ANA's door middel van een line blot-test, evenals screening op antifosfolipide-antilichamen (aPL). De verworven schade bij patiënten met SLE wordt gescoord met de SLICC-ACR Damage Index, die bij het laatste bezoek van de patiënt zal worden herhaald.

Bij elk bezoek wordt de ziekteactiviteit van de patiënt beoordeeld door de

onderzoeksarts aan de hand van de SLEDAI-2K, PGA en SLE Flare Index (SFI). Bij elk bezoek zullen bloed- en urinemonsters worden afgenomen om de aanwezigheid van auto-antilichamen en chemokinen te onderzoeken. Patiënten zullen worden gevraagd om twee vragenlijsten in te vullen, de LupusQoL- en de Fatigue-ernstschaal. Het gebruik van gezondheidszorg en veranderingen in medicatie zullen bij elk bezoek worden geëvalueerd. Gewicht en bloeddruk worden bij elk bezoek gemeten, evenals routinematige laboratoriumevaluaties. Cardiovasculaire risicoscreening wordt jaarlijks uitgevoerd. Een overzicht van alle onderzoeksprocedures wordt gepresenteerd in tabel 1. Alle verzamelde gegevens zullen worden gebruikt om RQ1-RQ3 te beantwoorden. De gegevens van de metingen van het D1-bezoek zullen worden gebruikt om RQ4 te beantwoorden. Patiënten zullen worden gestratificeerd in drie risicogroepen op basis van een combinatie van aantal polikliniekbezoeken, ziekenhuisopnames en intensiteit van immunosuppressieve therapie (dosis prednison, gebruik van DMARD's, biologische geneesmiddelen, cyclofosfamide) in het jaar voorafgaand aan opname. De risicogroepen zijn de laagrisicogroep (rust), de intermediaire (relapsing-remitting) risicogroep en de hoogrisicogroep (ernstige ontsteking). Nieuw gediagnosticeerde patiënten (diagnose <1 jaar), voor wie onvoldoende informatie beschikbaar is om aan het begin van de observatieperiode nauwkeurig te stratificeren, zullen ook als een aparte vierde groep worden opgenomen. Deze toewijzing is gebaseerd op 4 variabelen: polikliniekbezoeken, ziekenhuisopnames, medicatiegebruik en gebruikte hoeveelheid prednisolon. Hydroxychloroquine (HCQ) is de basis van de behandeling voor alle patiënten met SLE. Als behandeling met HCQ niet voldoende is, worden (lage dosis) prednisolon en / of andere immunosuppressiva gebruikt. Een klein aantal patiënten ervaart ernstige opvlammingen ondanks immunosuppressieve therapie en wordt vervolgens behandeld met biologische geneesmiddelen, zoals belimumab of rituximab. Patiënten worden gestratificeerd in de hoogste groep die overeenkomt met de toewijzingscriteria. Voor specifieke analyses zullen patiënten in groep 3 worden opgesplitst in twee subgroepen, patiënten die anti-B-celtherapie krijgen (3a) en patiënten die geen anti-B-celtherapie krijgen (3b).

Inschatting van belasting en risico

nvt

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100

Utrecht 3584CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584CX
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)

- diagnose SLE volgens EULAR/ACR-criteria
- Leeftijd $\geq$ 18 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

proefpersonen die in een andere studie immuunsuppressieve medicatie krijgen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 30-09-2021

Aantal proefpersonen: 100

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-07-2021

Soort: Eerste indiening

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

CCMO

ID

NL75276.041.21