

VU Research Portal

On the work-up of (Refractory) Coeliac Disease

Tack, G.J.

2012

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Tack, G. J. (2012). *On the work-up of (Refractory) Coeliac Disease*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

CHAPTER 12

**Nederlandse samenvatting
(Dutch summary)**

TOEWERKEN NAAR DOELTREFFENDER DIAGNOSE EN BEHANDELING VAN (REFRACTAIRE) COELIAKIE

In hoofdstuk 1 van dit proefschrift wordt een algemene beschrijving van coeliakie gegeven, inclusief epidemiologie, diagnose, behandeling en complicaties.

COELIAKIE

Coeliakie is een chronische darmaandoening gekenmerkt door glutenintolerantie bij mensen met een bepaalde genetische aanleg. Gluten is een eiwit dat in tarwe, rogge en gerst voorkomt. De aandoening wordt veroorzaakt door een reactie van het afweersysteem met vorming van antistoffen tegen gluten waardoor de darm ontstoken raakt en de slijmlaagcellen (enterocyten) afsterven (vlokatrofie) met als gevolg een verminderde absorptie van voedingsstoffen. Naar schatting treft deze auto-immuun ziekte een op de honderd mensen in de westerse wereld, de meesten zonder diagnose. Van oudsher is coeliakie een kinderziekte met klassieke maag-darmklachten: diarree, vette plakkerige ontlasting en gewichtsverlies. De laatste twee decennia wordt coeliakie in toenemende mate vastgesteld bij adolescenten en volwassenen met een uiterst divers klachtenpatroon, variërend van bovengenoemde symptomen tot atypische verschijnselen zoals bloedarmoede, botontkalking, blaasjesvormende huidaandoening (dermatitis herpetiformis) en gedragsveranderingen. Voor het stellen van de diagnose is een maag-darm onderzoek met afname van weefsel uit de dunne darm tot op heden de gouden standaard. Het aantonen van antistoffen in het bloed ondersteunt de diagnose.

Alhoewel er steeds meer bekend wordt over de ontstaanswijze van coeliakie, is er nog weinig onderzoek verricht naar schade van de enterocyten zelf in het ziekteverloop. In hoofdstuk 2 van dit proefschrift wordt dit bij volwassenen met coeliakie onderzocht met behulp van I-FABP (intestinal fatty-acid binding protein) concentraties in het bloed. Zoals verwacht worden er bij het stellen van de diagnose coeliakie hogere I-FABP waarden gevonden dan in het bloed van mensen zonder deze diagnose. Van grotere betekenis is de correlatie tussen de gemeten I-FABP waarden enerzijds en de antistof concentraties in het bloed en de mate van vlokatrofie in weefsel uit de dunne darm anderzijds. Na behandeling met een glutenvrij dieet dalen de I-FABP waarden sterk. Opvallend genoeg niet tot de waarden bij niet-coeliaken, ondanks normalisatie van antistoffen en het verdwijnen van vlokatrofie bij de meerderheid van de patiënten. Ook tijdens langdurige follow-up lijken de I-FABP waarden te correleren met de mate van vlokatrofie. Het is onduidelijk of deze persisterende enterocytische schade het gevolg is van ‘therapieontrouw’, onbedoelde glutennname of de ziekte coeliakie zelf. Mogelijk kan I-FABP in de toekomst gebruikt worden voor de evaluatie van een glutenvrij dieet. Grote prospectieve studies zijn nodig om dit vast te stellen.

De enige doeltreffende behandeling van coeliakie is het verwijderen van gluten uit de voeding, maar een dergelijk dieet is lastig vol te houden door hoge kosten, gluten contaminatie van voedingsmiddelen, sociaal-culturele aspecten en beperkte beschikbaarheid van alternatieve glutenvrije producten. Wetenschappelijk onderzoek richt zich derhalve op alternatieven voor een glutenvrij dieet, zoals vaccinatie, neutraliseren van gluten in producten door middel van genetisch gemodificeerde tarwe en orale enzymen die gluten afbreken voordat deze de dunne darm bereiken. In **hoofdstuk 6** wordt een eerste placebo-gecontroleerde studie beschreven naar een dergelijk enzym, namelijk *Aspergillus niger-derived* prolyl endoprotease (AN-PEP). Volwassen coeliaken werd gevraagd gedurende twee weken gluten bevattende crackers met AN-PEP gelei als ontbijt in te nemen, gevolgd door een normaal glutenvrij dieet gedurende de daarop volgende twee weken. In de aansluitende twee weken werden patiënten gerandomiseerd voor inname van gluten bevattende crackers, met een gelei van ANPEP of placebo. AN-PEP werd goed verdragen door de meerderheid van de patiënten. Echter, een periode van twee weken blijkt te kort om symptomen en darmschade (bloedonderzoek en darmbipten) bij patiënten uit de placebogroep aan te tonen. Derhalve kunnen er geen conclusies over de werking van AN-PEP worden getrokken. Vervolgstudies zijn gewenst, met een langere periode van gluten inname en met patiënten die recent met een glutenvrij dieet zijn gestart.

Bij de meeste jonge patiënten herstelt de darmschade en verdwijnen de klachten met als gevolg een betere kwaliteit van leven. Daarentegen is bij een aanzienlijk percentage van de nieuw gediagnosticeerde volwassen coeliaken het herstel van het darmepitheel traag en onvolledig, ondanks normalisatie van de antistoffen en het verdwijnen van de klachten.

RCD EN EATL

Het op volwassen leeftijd stellen van de diagnose coeliakie, met name boven het 50^e levensjaar, is sterk geassocieerd met het ontwikkelen van de complicaties refractaire coeliakie (RCD) en enteropathie geassocieerd T-cel lymfoom (EATL). In tegenstelling tot de groep patiënten met een traag herstel van het darmepitheel, wordt RCD gekenmerkt door persisterende of recidiverende symptomen en voor coeliakie karakteristieke darmschade, ondanks een streng glutenvrij dieet gedurende 12 maanden en normalisatie van de antistoffen. Refractaire coeliakie wordt onderverdeeld in twee typen; op basis van het aankleuren van verschillende ‘celoppervlakte eiwitten’ op specifieke cellen in de dunne darm. Type I met minder dan 20% en type II met meer dan 20% afwijkende cellen. Deze zogenaamde aberrante cellen worden beschouwd als voorstadium van EATL, kanker met een slechte prognose. Bij ongeveer de helft van de RCD type II patiënten ontstaat een EATL.

Alhoewel bepaalde genetische kenmerken zijn geassocieerd met RCD en EATL, zijn er tot nu toe geen testen die de ontwikkeling van deze gecompliceerde vormen van coeliakie kunnen voorspellen. In **hoofdstuk 3** van dit proefschrift worden daarom nieuwe

(immunologische en/of biochemische) parameters in het bloed onderzocht, die kunnen differentiëren tussen de ongecompliceerde en gecompliceerde vormen van coeliakie op het moment van diagnose. Uit dit onderzoek blijkt dat de gluten-geïnduceerde ontsteking in actieve coeliakie veel overeenkomsten heeft met de gluten-onafhankelijke ontstekingsreactie in RCD I/II. Anderzijds onderscheiden RCD II en EATL zich door verhoogde waarden van de ontstekingsparameter IL-6 en worden bij RCD II patiënten hogere waarden van de cytotoxische parameter granzyme-B gevonden. Verder worden bij de gecompliceerde vormen van coeliakie evident lagere albumine waarden gevonden ten opzichte van de ongecompliceerde vormen van coeliakie. Er worden geen parameters gevonden die RCD I en RCD II kunnen differentiëren. Vooralsnog blijft voor dit onderscheid het percentage aberrante cellen in dunne darmweefsel van essentieel belang.

Naast nieuwe serologische parameters, kan meer inzicht in de oorspong en karakteristieken van deze aberrante cellen mogelijk richting geven aan het opstellen van een risicoprofiel voor de ontwikkeling van een EATL. In hoofdstuk 4 wordt in een grote groep RCD II patiënten, middels DNA afkomstig uit dunne darmweefsel en oppervlakte kenmerken van aberrante cellen, de origine van dergelijke cellen onderzocht. Deze aberrante cellen zijn zeer waarschijnlijk door oorsprong T-cellen (cellen betrokken bij de afweer) die ergens in hun ontwikkeling stagneren. Echter, er wordt een grote diversiteit in de mate van rijping van deze cellen tussen de verschillende patiënten waargenomen. Opvallend is dat juist de patiënten met de meest rijpe aberrante populatie een EATL hebben ontwikkeld. Op basis van onze resultaten is het aannemelijk om het standaard (moleculair) onderzoek, tegenwoordig gebruikt in de diagnostiek van RCD, uit te breiden. Op dit moment wordt in de diagnostiek naar RCD alleen de zogenaamde T-cel receptor-gamma bepaald, terwijl ons onderzoek aangeeft dat er ook bij een normale TCR-gamma (niet clonaal) toch een verhoogd risico op een EATL lijkt te bestaan. Deze uitbreiding (TCR-beta) kan er voor zorgen dat een geselecteerde patiëntengroep met een verhoogd risico op een EATL niet wordt gemist.

Ondanks de goede 5-jaars overleving van RCD I (ongeveer 90%), is behandeling uitermate belangrijk om de lange termijn gevolgen van absorptiestoornissen van nutriënten in de darm te voorkomen. Naast een glutenvrij dieet zijn middelen die de ontstekingsreactie in de darm onderdrukken (corticosteroïden, azathioprine) een belangrijk onderdeel in de behandeling. Corticosteroïden hebben bij langdurig gebruik bijwerkingen en de meerderheid van de patiënten blijft afhankelijk van deze medicijnen. Behandeling met azathioprine heeft een goede klinische respons maar volledig herstel van het darmepitheel is er slechts bij een minderheid van de patiënten. Hoofdstuk 7 evalueert een eerste onderzoek naar de behandeling van tioguanine (ontstekingsremmer) bij 12 RCD I patiënten. Tioguanine werd goed verdragen zonder ernstige bijwerkingen. Bijna alle patiënten vertoonden een klinische respons en bij meer dan de helft herstel van het darmepitheel. Mogelijk is dit medicijn een alternatief voor de behandeling van RCD I

In tegenstelling tot RCD I, is de 5-jaars overleving van RCD II slechts 44% tot 58%. Op dit moment is er geen eenduidige behandeling voor RCD II. In de afgelopen jaren zijn verscheidene behandelingen geëvalueerd, echter een EATL kan (nog) niet worden voorkomen. Anders dan bij RCD I, is behandeling met azathioprine en corticosteroiden niet effectief gebleken voor RCD II. De korte termijn resultaten van cladribine en chemotherapie gevolgd door autologe stamcel transplantatie waren veelbelovend bij kleine aantallen patiënten. **Hoofdstuk 8 en 9** beschrijven de lange termijn resultaten van het vaste behandelingschema van RCD II dat sinds 2005 in het VU medisch centrum te Amsterdam wordt gehanteerd: eerst cladribine en bij onvoldoende of het ontbreken van een respons chemotherapie en autologe stamcel transplantatie. Net als in de eerder gepubliceerde korte termijn studies met een beperkt aantal patiënten lijkt deze behandelstrategie veilig. In totaal werden 32 patiënten behandeld met cladribine. Een klinische respons van 80% is vergelijkbaar met eerdere studies waarin verschillende medicamenten werden geëvalueerd. Echter onze resultaten laten een beter herstel van het darmepitheel (ongeveer 50% van de patiënten) zien. Patiënten met een goede respons hadden een significant betere overlevingskans ten opzichte van de patiënten zonder respons. Tevens zijn er aanwijzingen dat patiënten die na diagnose direct met cladribine zijn behandeld een betere overleving hebben dan patiënten die niet repondeerden op azathioprine en vervolgens met cladribine zijn behandeld. Alhoewel ongeveer de helft van de patiënten een follow-up duur van 5 jaar heeft, lijkt cladribine behandeling de ontwikkeling van een EATL te voorkomen dan wel uit te stellen. EATL werd gediagnosticeerd bij slechts 17% van de patiënten in vergelijking met 30-50% beschreven in eerdere studies. Achttien patiënten met onvoldoende herstel na cladribine behandeling kwamen in aanmerking voor hoge doses chemotherapie gevolgd door transplantatie. Vijf patiënten konden niet worden getransplanteerd en hadden een mediane overleving van slechts 5.5 maand. De overige dertien getransplanteerde patiënten met een follow-up van ruim twee jaar hadden een 4-jaars overleving van 66%. Klinische respons met verbetering van de kwaliteit van leven werd gezien bij de meerderheid van de patiënten en herstel van het darmepitheel bij iets minder dan de helft van de patiënten. Slechts één patiënt ontwikkelde een EATL, en wel vier jaar na transplantatie. Gezien het ontbreken van grote gerandomiseerde onderzoeken, mede door de kleine aantallen patiënten met RCD, zijn internationale studies wenselijk om de verschillende bestaande behandelopties onderling te vergelijken.

Tot op heden is er geen doeltreffende behandeling voor EATL, waarbij de 5-jaar overlevingskans minder dan 20% is. Meer inzicht in de mechanismen die ten grondslag liggen aan de ontwikkeling van een EATL zal waarschijnlijk leiden tot vroege herkenning van deze aandoening en mogelijk tot de ontwikkeling van nieuwe behandelopties. **Hoofdstuk 5** beschrijft een bijzondere presentatie van een patiënt met een EATL, waarbij de tumorcellen in het buikvocht uitgebreid geanalyseerd zijn voor wat betreft oppervlakte kenmerken en genetische veranderingen. De oppervlakte kenmerken van deze EATL verschillen van

aberrante cellen bij RCD II patienten. De gevonden chromosomale veranderingen komen grotendeels overeen met de huidige classificatie van dit type kanker, aangevuld met enkele tot dusver onbekende veranderingen. Verder onderzoek naar de functionele betekenis van deze en andere genetische veranderingen is noodzakelijk.

Wetenschappelijk onderzoek richt zich verder op nieuwe behandelopties van EATL. Hoofdstuk 10 beschrijft twee EATL patiënten behandeld met chemotherapie gevolgd door allogene stamcel transplantatie. Hoewel beide patiënten een goede respons op de chemotherapie lieten zien, werd een recidief EATL binnen een paar weken na transplantatie waargenomen. Mogelijk dat intensievere behandeling met chemotherapie en/of immunotherapie voorafgaand aan transplantatie tot betere resultaten zal leiden. Vooralsnog is er geen doelmatige behandeling voor EATL en lijkt het vroegtijdig onderkennen van RCD II van essentieel belang. Daarnaast zal voortschrijdend inzicht in de ontstaanswijze van RCD en EATL in de toekomst aanleiding kunnen zijn tot het ontwikkelen van nieuwe alternatieve behandelopties.

TOEKOMST PERSPECTIEF

Hoewel in dit proefschrift nieuwe aspecten met betrekking tot de diagnostiek en behandeling van het spectrum van coeliakie zijn weergegeven, blijft verder onderzoek noodzakelijk. Het is vooralsnog onduidelijk waarom slechts een deel van de coeliakie patiënten RCD en/of een EATL ontwikkelt. Bovendien is de rol van een strikt glutenvrij dieet hierin controversieel. Nieuwe parameters die een voorspellende waarde hebben bij het identificeren van deze gecompliceerde vormen van coeliakie resulteren mogelijk in afname van morbiditeit en mortaliteit. In tegenstelling tot RCD type II dat een erkend ziektebeeld met specifieke kenmerken is, staat RCD type I binnen het spectrum van coeliakie ter discussie. Een beperkt aantal RCD I patiënten ontwikkelt een RCD type II, dat een nauwe relatie met het spectrum van coeliakie doet vermoeden. Aan de andere kant wordt in de literatuur gesuggereerd dat vanwege de overeenkomsten met actieve coeliakie, RCD I het gevolg is van langdurig onbewust gluten inname, hoewel dit met de huidige testen niet aan te tonen is. Het percentage aberrante cellen heeft een belangrijke plaats in de huidige diagnostiek van RCD II, echter vervolgonderzoek naar de karakteristieken van deze cellen is essentieel voor het verkrijgen van meer inzicht in de ontstaanswijze van RCD II en EATL. Aangezien deze aberrante cellen ook buiten de dunne darm kunnen voorkomen, kan verder onderzoek naar kenmerken van een dergelijke verspreiding een aanzet zijn tot het ontwikkelen van nieuwe behandelopties. Helaas zijn er nog te weinig grote internationale studies die het onderlinge effect van de verschillende behandelopties van RCD I en RCD II vergelijken en bovenal is er een grote vraag naar alternatieve middelen die de ontwikkeling van RCD II naar EATL (kunnen) voorkomen. Vooralsnog blijft een glutenvrij dieet de enige bewezen doeltreffende behandeling van ongecompliceerde coeliakie, maar veelbelovende alternatieve behandelingen zijn in ontwikkeling.