

Lange termijn follow-up na intrauteriene transfusie

Gepubliceerd: 07-08-2008 Laatste bijgewerkt: 07-05-2024

Deze studie zal een aantal mechanismen onderzoeken die mogelijk betrokken zijn bij RBC (en HLA/HPA) alloimmunisatie, met het doel risicofactoren voor alloimmunisatie tegen specifieke RBC antigenen te definiëren. Deze resultaten kunnen leiden tot...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON31534

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LOTUS studie

Aandoening

- Foetale complicaties
- Ontwikkelingsstoornissen NEG

Synoniemen aandoening

Ernstige anemie met intrauteriene transfusie van de foetus, Rhesus-baby

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sanquin Bloedbank

Overige ondersteuning: Sanquin

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Erytrocyten antistoffen, Intrauteriene transfusie, Lange termijn follow-up, Neuromotorische ontwikkeling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Identificeren van MCH klasse II allelen, de geassocieerd zijn met de aan/af-wezigheid van specifieke RBC antistoffen, in een hoog-geïmmuniseerde populatie bestaande uit vrouwen na IUT behandeling

Bestuderen van de neuromotorische en cognitieve ontwikkeling en psychosociaal welbevinden in een grote groep van kinderen behandeld met IUT voor foetale anemie.

Secundaire uitkomstmaten

- Chimerisme: onderzoeken of antistoffen die na de bevalling aantoonbaar waren nog persisteren en in hoeverre antigenen van de foetus en/of de IUT donor verantwoordelijk waren voor antistofvorming. Evalueren of foetaal/donor chimerisme geassocieerd is met antistofpersistentie.
- Hoog en laag responders: onderzoeken in hoeverre de moeders die multiple antistoffen hadden gevormd ook hoog-responders zijn tegen HLA en HPA antigenen.
- Andere genetische factoren: onderzoeken of en welke polymorfe genen betrokken bij costimulatie van APC-T cell activatie en T-B cell interacties antistofvorming beïnvloeden.
- Lange-termijn uitkomst: factoren, zoals foetale leeftijd bij geboorte, oorzaak en ernst van foetale anemie, aanwezigheid en ernst van hydrops, aantal IUT procedures, onderzoeken die lange-termijn uitkomst nadelig beïnvloeden.

- Lange-termijn gezondheids effecten: met behulp van een vragenlijst in
hoeverre ten gevolge van de IUT behandeling deviaties in het moederlijke
immuunsysteem zijn opgetreden (autoimmuun ziekten)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De pijler voor de behandeling voor foetale anemie is intra-uteriene bloedtransfusie (IUT). Het Leids Universitair Medisch Centrum is het Nationaal centrum voor de behandeling van zwangerschappen gecompliceerd door ernstige foetale anemie. De belangrijkste oorzaken voor foetale anemie zijn maternale alloimmunisatie en, minder frequent, Parvo B19 infectie en foeto-maternale bloeding (FMH).

Alloimmunisatie is een belangrijk transfusie probleem en transfusies kunnen meerdere (RBC, HLA en HPA) alloantistoffen induceren. Sommige ontvangers van transfusies lijken meer *voorbested* voor antistofvorming, maar de mechanismen betrokken bij RBC alloimmunisatie zijn nauwelijks onderzocht. IUT voor de behandeling van alloimmuun hemolytische ziekte van de foetus zijn geassocieerd met een hoog immunisatie risico, ondanks de meestal maar enkele milliliters grote foeto-maternale bloeding. In een cohort van 300 vrouwen bleek 25% additionele antistoffen te hebben gevormd na IUT en na de zwangerschap hadden meer dan 70% multiple RBC antistoffen. Hoewel niet systematisch bestudeerd, lijken door zwangerschap geïnduceerde antistoffen, in tegenstelling tot door transfusie geïnduceerde antistoffen, vele jaren te persisteren. Deze antistoffen compliceren zowel transfusies alsook toekomstige zwangerschappen. Hoewel gegevens ontbreken, is het mogelijk dat immunologische veranderingen tijdens de zwangerschap antistofvorming bevorderen. IUTs zijn geassocieerd met FMH, waarbij niet alleen donor cellen, maar ook viabele HLA-haplo-identieke foetale bloed cellen in de circulatie van de moeder terecht komen. Tevens is bekend dat patiënten die RBC antistoffen hebben gevormd zgn. high-responders zijn met een 20-keer verhoogd risico op additionele antistofvorming. Het is onbekend in hoeverre een combinatie van bovengenoemde factoren antistofvorming bevorderen en of post-zwangerschap chimerisme bijdraagt aan een voortdurende antistof productie.

De meeste onderzoeksgroepen, inclusief de onze, rapporteren tegenwoordig een >90% perinatale overleving na IUT behandeling voor maternale RBC alloimmunisatie. Omdat de perinatale overleving verbetert, wordt de aandacht meer gevestigd op korte- en lange-termijn uitkomsten in de overlevende kinderen. Momenteel hebben slechts een beperkt aantal studies gerapporteerd over de lange-termijn neurologische ontwikkeling. De belangrijkste beperking van deze studies is het kleine aantal (16-69) geïnccludeerde patiënten. Daarbij,

hoewel hydrops geassocieerd is met verhoogde mortaliteit, is er weinig bekend over een mogelijke associatie tussen de ernst van de anemie en lange-termijn neurologisch ontwikkeling.

Doel van het onderzoek

Deze studie zal een aantal mechanismen onderzoeken die mogelijk betrokken zijn bij RBC (en HLA/HPA) alloimmunisatie, met het doel risicofactoren voor alloimmunisatie tegen specifieke RBC antigenen te definiëren. Deze resultaten kunnen leiden tot wijziging van het transfusiebeleid, met name het voorkomen van bepaalde mismatches, waardoor de transfusieveiligheid verhoogd wordt. Tevens creert deze studie de mogelijkheid om factoren te onderzoeken die tot persistentie van antistoffen, gericht tegen foetale of donor erythrocyten, leiden.

Het tweede doel van het onderzoek betreft het bestuderen van lange-termijn neuro-motorische, cognitieve en psychologische ontwikkeling in een grote groep van kinderen die behandeld zijn met IUT voor foetale anemie.

Additioneel, het contact na 20-jaar of meer, biedt de kans om lange-termijn gezondheidsbeloop na transfusie te evalueren in de moeders. Dit is met name interessant omdat chimerisme geassocieerd wordt met autoimmuun ziekten in vrouwen.

Onderzoeksopzet

Observationeel cohort onderzoek

Alle vrouwen met hun kinderen, die de afgelopen 20 met intra-uteriene transfusie voor ernstige anemie zijn behandeld, worden gevraagd om in het onderzoek te participeren. Na het verkrijgen van informed consent, wordt bloed afgenomen. Van de hele jongen kinderen wordt, i.p.v. een bloedmonster, materiaal verkregen van mondslimvlies of speeksel.

Tijdens het bezoek worden bij de kinderen een lichamelijk en gestandaardiseerd neurologisch onderzoek gedaan.

De moeders en kinderen worden gevraagd om vragenlijsten in te vullen.

Inschatting van belasting en risico

Personen die meewerken aan het onderzoek worden uitgenodigd naar het LUMC te komen, waar de bloed/slijmvlies/speeksel afname plaats vindt en de vragenlijsten worden ingevuld. Tijdens dit bezoek worden tevens lichamelijk en gestandaardiseerd neurologisch onderzoek plaats.

De risico's beperken zich tot de routine bloedafname die uitgevoerd wordt door gekwalificeerd personeel.

Participatie aan het onderzoek heeft voor de deelnemers geen direct voordeel.

Contactpersonen

Publiek

Sanquin Bloedbank

Plesmanlaan 1a
2333 BZ Leiden
NL

Wetenschappelijk

Sanquin Bloedbank

Plesmanlaan 1a
2333 BZ Leiden
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Moeders en hun kinderen die behandeld zijn met intra-uteriene transfusie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Geen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 01-07-2008

Aantal proefpersonen: 800

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	NL21240.058.08