

Complement activatie defecten in kinderen met kanker: verborgen factoren die bijdrage aan een toegenomen infectie-risico

Gepubliceerd: 31-07-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

1. Identificatie van de mogelijke oorzaken welke complement defecten veroorzaakt in pediatrisch oncologie patiënten. Zoals identificatie van de MASP-2 inhibitor. 2. Identificatie van de complementfactoren betrokken bij de verlaagde functie van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON37745

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Complement-studie

Aandoening

- Immuunstoornissen NEG
- Nevenaspecten van infecties
- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

Complement activatie defecten, risico op infectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: KiKa

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Complement activatie defecten, Oncologische kinderpatienten, Prospectief, Risico van infectie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Complement activatie defecten (zoals benoemd in onderzoeksdoelen: 1&2).

Secundaire uitkomstmaten

Bepaling van de prevalentie van complement activatie defecten in pediatrische oncologie patienten met betrekking tot het type en de uitgebreidheid van de maligniteit (leukemie, lymfoom, solide tumor) en de duur en intensiteit van de gebruikte therapie (chemotherapie, radiotherapie, chirurgie, of een combinatie), het verlies van complement factoren (door de diepte en duur van de neutropenie, tumor lysis en/of het bestaan van infecties) of de beperkte synthese van complement factoren (beperkte leverfunctie, beenmerg depressie).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De incidentie van morbiditeit en mortaliteit als gevolg van infecties is sterk verhoogd bij kinderen met een gestoorde afweer. Dat geldt ook voor de verworven afweerproblemen tijdens de behandeling van oncologische kinderen.

In het Emma Kinderziekenhuis in Amsterdam hebben we in onze meest recente studies naar het opsonische plasma-eiwit Mannose-Bindend Lectine (MBL) een aantal nieuwe en relevante bevindingen gedaan die betrekking hebben op de zogeheten aangeboren afweer (*innate Immunity*).

Zo is gebleken dat kinderen met kanker tijdens hun behandeling een onverwacht

gebrek vertonen in hun complementsysteem. Deze groep van plasma-eiwitten omvat zo'n 35 eiwitten, waaronder ook MBL. Eén van de afwijkingen in het complementsysteem behelst een slecht vermogen van MBL om het geassocieerde MASP-2 te activeren, hetgeen nodig is om verdere complement-activatie op gang te brengen via de lectineroute. Een tweede opmerkelijke bevinding was dat ook de zogeheten alternatieve route van complement-activatie sterk verlaagd is ten tijde van een chemotherapie-gerelateerde neutropenie. Deze route is een belangrijke *versterkings-stap* in de complementactivatie.

Om de oorzaak van het verworven defect in de complementactivatie in de kinderoncologie te achterhalen, stellen we voor te onderzoeken: 1) welke remmende plasmafactor in patiënten betrokken is bij de remming van MASP-2-activiteit in het lectinepad (LP), 2) welke complementfactor verantwoordelijk is voor het verlaagde alternatieve complementpad (AP), 3) waarom en hoe vaak tijdens oncologische behandeling kinderen deze verworven afwijkingen in complement vertonen.

We weten inmiddels dat bekende remmers van MASP-2 in het bloed niet betrokken zijn bij dit probleem, en zullen m.b.v. een geavanceerde eiwitanalyse achterhalen welke eiwitfactor dan wel verantwoordelijk is voor de verminderde MASP-2 activiteit. Tevens zullen we de component identificeren die de verlaagde AP activiteit veroorzaakt. Substitutie van gezuiverde AP componenten was niet in staat om de functie van patientenplasma te herstellen. Verdere analyse naar een eventuele (tijdelijke) deficientie, of identificatie van de eventuele remmer zal meer duidelijkheid moeten geven.

Opheldering van de oorzaak van de complementdefecten heeft klinische gevolgen. Allereerst betekenen de bevindingen dat toediening van MBL aan oncologische patiënten onvoldoende effect zal hebben, en ook de toediening van andere opsonisch actieve plasma-eiwitten, zoals antistoffen, zal onvoldoende werkzaam zijn, aangezien het AP, dat nodig is om de klassieke complementroute te versterken, deficiënt is in oncologische kinderen. Onze studie kan aanleiding geven tot een alternatieve benadering door infusie van gezuiverde plasmacomponenten of de infusie van vers-gevroren plasma, dat zowel de remmer van de LP uitverdunt alsook nieuwe AP factoren levert.

Doel van het onderzoek

1. Identificatie van de mogelijke oorzaken welke complement defecten veroorzaakt in pediatrisch oncologie patienten. Zoals identificatie van de MASP-2 inhibitor.
2. Identificatie van de complementfactoren betrokken bij de verlaagde functie van de alternatieve complement-route.
3. Bepaling van de prevalentie van complement activatie defecten in pediatrische oncologie patienten met betrekking tot de soort oncologie (leukemie, lymfoom, solide tumor), de gebruikte therapie (chemotherapie, radiotherapie, chirurgie, of een combinatie), het verlies van complement factoren (door diepte en lengte van neutropenie, tumor lysis, en/of infecties) of de beperkte synthese van complement factoren (Leverfunctie, beenmerg)

depressie).

Onderzoeksopzet

Observationeel onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Geringe belasting.

Geen risico.

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

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

(Pas) gediagnosticeerde kinderoncologische patienten, ongeacht de behandeling of tumorsoort
Opname voor therapie
Opname voor (verdenking) infectie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Septische patienten worden mogelijk (post-hoc) geexcludeerd vanwege complement consumptie door de infectie. Aan de andere kant geldt dat juist het risico op infectie en mogelijke sepsis juist verhoogd kunnen zijn door de gevonden complement defecten. De beslissing tot exclusie zal afhankelijk zijn van de gevonden waarden in de door ons beoogde seriële bloedafnamen per episode van ziekte/opname in het ZH.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Preventie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 04-09-2012

Aantal proefpersonen: 160

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-07-2012

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	NL39747.018.12