

Zoektocht naar tekenen van een aankomende transplantaatafstoting na DMEK

Gepubliceerd: 30-10-2017 Laatst bijgewerkt: 12-04-2024

Het identificeren van parameters die de vroege opsporing van transplantaatafstoting na DMEK mogelijk maken met behulp van oogheeskundige diagnostische instrumenten, zoals confocale microscopie en laser flare fotometrie.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Oogaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON44300

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Transplantaatafstoting na DMEK

Aandoening

- Oogaandoeningen

Synoniemen aandoening

Fuchs endotheeldystrofie en bulleuze keratopathie / hoornvliesziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Melles Hoornvlieskliniek Rotterdam

Overige ondersteuning: Melles Hoornvlieskliniek Rotterdam (MHR)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Confocale microscopie, Endothelium, Laser flare fotometrie, Transplantaatafstoting

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veranderingen in de lagen van het hoornvlies zoals te zien met confocale microscopie (bijvoorbeeld een toename van het aantal geactiveerde keratocyten) die typisch zijn voor en/of tijdens transplantaatafstoting, significante verandering in endotheelcelmorfologie en -dichtheid, veranderingen in de graad van intraoculaire ontsteking zoals bepaald via laser flare fotometrie.

Secundaire uitkomstmaten

- Visus, zoals gemeten door de optometrist met behulp van de Snellen-kaart (standaardprocedure);
- Centrale endotheelceldichtheid zoals gemeten met specular microscopy;
- Hoornvlies dikte (pachymetrie), zoals bepaald middels Pentacam en OCT;
- Aantal complicaties.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het hoornvlies is het transparante voorste deel van het oog en bestaat uit 5 lagen; epitheel, laag van Bowman, stroma, membraan van Descemet, en endotheel. Bij de ziekte Fuchs endotheel dystrofie ontstaan afwijkingen in het hoornvlies die het gezichtsvermogen verminderen. Hier zijn het membraan van Descemet en endotheelcellen aangetast, wat tot zwelling van het hoornvlies en verlies van helderheid leidt. Het aangetaste hoornvlies kan vervangen worden door gezond weefsel van een overleden donor door middel van een hoornvliestransplantatie, ook wel keratoplastiek genoemd. Er zijn verschillende typen hoornvliestransplantaties; een penetrerende variant (PK), waarbij het gehele

hoornvlies van de patiënt vervangen wordt, en lamellaire varianten, waarbij alleen de aangetaste laag van het hoornvlies vervangen wordt. Ongeveer 10 jaar geleden heeft het NIOS een techniek ontwikkeld die DMEK heet, waarbij alleen het aangetaste membraan van Descemet en endotheel vervangen worden. Vergeleken met transplantatie van een volledig hoornvlies heeft DMEK veel voordelen; patiënten herstellen sneller en het gezichtsvermogen is beter. Er worden geen hechtingen gebruikt en het risico op infectie is veel kleiner. Daarnaast is de kans op transplantaatafstoting sterk verminderd; van 5-15% na PK naar ongeveer 2,5% na DMEK. Ondanks de lage kans op klinisch aantoonbaar afstoting na DMEK, is dit een zeer ernstige complicatie; wanneer dit niet op tijd herkend wordt kan dit leiden tot irreversibele schade aan het transplantaat waardoor uiteindelijk een heroperatie nodig is. Tevens is de kans op afstoting na een heroperatie mogelijk verhoogd. Daarnaast heeft een groot aantal patiënten geen subjectieve klachten en ervaart geen klinische symptomen van afstoting op het moment dat het gebeurt. Dit betekent dat de vroege detectie en behandeling van afstoting van groot belang is voor behoud van een goede functie van het transplantaat.

Afstoting wordt veroorzaakt door het immuunsysteem van de ontvanger van het transplantaat dat het donorweefsel als *vreemd* ziet en het daardoor aanvalt, net zoals bij een virale of bacteriële infectie. Omdat bij PK alle lagen van het hoornvlies van de ontvanger vervangen worden door die van een donor, kan afstoting voorkomen in elk van deze lagen. Met DMEK wordt alleen het membraan van Descemet met endotheel vervangen, waardoor afstoting waarschijnlijk alleen gericht is op het endotheel aangezien de rest van het hoornvlies *eigen* weefsel is waar het immuunsysteem niet op zal reageren.

In een eerdere studie hebben we aangetoond dat na DMEK bepaalde morfologische veranderingen in endotheelcellen een transplantaatafstoting aankondigden ver voordat er klinische symptomen waren. Dit was geobserveerd met behulp van specular microscopy, een niet invasieve fotografische techniek waarmee men het hoornvliesendotheel in vivo kan visualiseren en analyseren. Tot onze verrassing bleek dat in DMEK ogen waarin later het transplantaat afgestoten werd, de endotheelcellen er anders uitzagen. In plaats van een normale cellaag met hexagonale vorm waren de endotheelcellen vergroot, hadden hun hexagonaliteit verloren en de celkernen waren zichtbaar. Deze veranderingen in de morfologie van het endotheel waren gemiddeld 6 maanden vóórdat de afstoting gediagnostiseerd werd al zichtbaar. De veranderingen in de morfologie van de endotheelcellen leek dus de transplantaatafstoting aan te kondigen. Het bleek echter dat niet in alle gevallen van transplantaatafstoting deze karakteristieke veranderingen van het endotheel zichtbaar waren. Dit betekent dat het belangrijk is om andere parameters te vinden die de vroege detectie van transplantaatafstoting mogelijk maken.

Recentelijk is aangetoond dat in patiënten met een PK, een toename in geactiveerde keratocyten transplantaatafstoting leek aan te kondigen. In deze studie liet men zien dat 2 maanden vóór de klinische diagnose van afstoting, het aantal geactiveerde keratocyten in het stroma toenam. Keratocyten zijn cellen die van nature in het stroma voorkomen en van belang zijn voor het behoud van de structuur van het stroma. Wanneer er schade aan het hoornvlies

toegebracht wordt of bij een ontsteking, worden deze cellen geactiveerd en wordt er een wondhelingsrespons geïnitieerd. Ondanks dat er met DMEK alleen het membraan van Descemet en endotheel getransplanteerd worden, zijn er in histologische preparaten van hoornvliezen die een DMEK hadden ondergaan maar waar het transplantaat faalde, geactiveerde keratocyten in het stroma waargenomen. Dit suggereert dat er communicatie plaatsvindt tussen de donor endotheelcellen en de keratocyten van de ontvanger van het DMEK-transplantaat. Dit maakt de keratocyt een interessante kandidaat voor onderzoek naar factoren die transplantaatafstoting voorspellen.

Daarnaast heeft men in een studie laten zien dat na DMEK, de dichtheid en functie van de subbasale zenuwen in het hoornvlies tijdelijk verminderd is. Kort na DMEK neemt de dichtheid en functionaliteit van deze zenuwen af wat zich binnen 4-10 maanden herstelt naar de peroperatieve waarden. Dit suggereert dat de donor endotheelcellen invloed hebben op de regeneratie van zenuwen in het hoornvlies van de ontvanger van het transplantaat. Dit maakt subbasale zenuwen tevens een interessante kandidaat voor onderzoek naar voorspellers van transplantaatafstoting na DMEK daar veranderingen in de endotheelcellen die niet met specular microscopy te zien zijn, zich mogelijk uiten in veranderingen in de subbasale zenuwen.

Het toevoegen van twee routine oogheelkundige onderzoekstechnieken zou waardevolle kunnen informatie verstrekken: confocale microscopie en laser flare fotometrie.

Confocale microscopie is een in vivo beeldvormende techniek. Dit is een betrouwbaar klinisch diagnosticum dat we standaard in onze kliniek gebruiken om patiënten te beoordelen die tekenen hebben van celveranderingen in het endotheel van het hoornvlies. Het geeft haarscherpe afbeeldingen van de endotheelcelmorfologie. Tevens worden de diepere lagen van het hoornvlies gescand. Laser flare fotometrie wordt gebruikt om het intra-oculaire ontstekingsniveau te bepalen. Deze onderzoeken zijn niet invasief en, voor zover bekend, niet schadelijk.

Gezien deze twee technieken waardevolle methodes voor diagnose, monitoren van ziekte en meten van efficiëntie van therapie bij patiënten zijn, is ons plan om die twee technieken in te zetten als deel van onze standaard oogheelkundig onderzoek. Met behulp van deze twee aanvullende onderzoekstechnieken, willen de onderzoekers een prospectieve studie opzetten waarin onderzoek wordt gedaan naar de vroege tekenen van transplantaatafstoting in een cohort patiënten, dat DMEK heeft ondergaan.

Van belang is dat niet alleen DMEK patiënten baat zullen hebben van de resultaten van dit onderzoek maar ook patiënten die andere vormen van hoornvliestransplantatie hebben ondergaan zoals penetrerende keratoplastiek (PK) en Descemet stripping (automated) endotheliale keratoplastiek (DS(A)EK). Bij de laatste twee technieken is niet alleen de kans op transplantaatafstoting veel hoger, maar is er, net zoals na DMEK, ook een groot aantal patiënten (soms wel 30%), die geen subjectieve klachten of klinische symptomen ervaart terwijl het transplantaat op dat moment wel afgestoten wordt. Bij deze patiënten wordt de afstoting dan bij toeval ontdekt tijdens een routine controle of als de klinische symptomen evident waren tijdens een later stadium van de afstoting.

Dit kan dramatische gevolgen hebben aangezien het niet op tijd behandelen van de afstoting transplantaatfalen als gevolg kan hebben. Het doel van deze studie, het identificeren van vroege tekenen van transplantaatafstoting in de afwezigheid van klinische symptomen, zou het artsen mogelijk kunnen maken preventieve maatregelen te nemen en veel gericht te behandelen wat de levensduur van het transplantaat zeer ten goede komt. Het verminderen van het aantal hoornvliestransplantaties door het voorkomen van transplantaatfalen zal indirect ook leiden tot een vermindering van het weefseltekort (omdat er geen hertransplantatie nodig is) en een verlaging van de zorgkosten (hoornvliestransplantatie is de meest voorkomende transplantatieprocedure bij mensen met alleen al in Nederland meer dan 1400 hoornvliestransplantaties per jaar).

Doel van het onderzoek

Het identificeren van parameters die de vroege opsporing van transplantaatafstoting na DMEK mogelijk maken met behulp van oogheelkundige diagnostische instrumenten, zoals confocale microscopie en laser flare fotometrie.

Onderzoeksopzet

Observationeel onderzoek.

250 patiënten met Fuchs endotheel dystrofie, bulleuze keratopathie, of met een eerder gefaald hoornvliestransplantaat die ingepland staan voor een DMEK, zullen worden geïncludeerd.

In deze observationele studie zullen we prospectief relevante metingen verrichten op regelmatige controlebezoeken. Normaal gesproken worden patiënten die bij ons een DMEK hebben ondergaan zeven keer gecontroleerd in het eerste jaar (voor operatie, 1 dag na, 1 week, en op 1, 3, 6, 9 en 12 maanden na operatie). Optioneel komen ze in het tweede en derde jaar na operatie twee keer per jaar op controle.

Twee extra metingen zullen worden toegevoegd aan de standaardmetingen: confocale microscopie zal gebruikt worden om de verschillende delen van het hoornvlies te scannen om de cellulaire structuren te analyseren, inclusief (geactiveerde) keratocyten, immuuncellen en zenuwen. Laser flare fotometrie zal gebruikt worden om de graad van intraoculaire ontsteking te bepalen.

Deze metingen zullen toegevoegd worden aan de routine standaard specular microscopy die gebruikt wordt om de centrale endotheelceldichtheid te bepalen en aan de andere standaard oogonderzoeken met Scheimpflug imaging (Petacam HR, Oculus, Wetzlar, Duitsland), voorste oogsegment optical coherence tomography (OCT) (Slit-Lamp OCT, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Duitsland), spleetlampfotografie (Topcon Medical Europe BV) en oogheelkundige onderzoeken

(spleetlamponderzoek, visusbepaling, oogdrukmeting, enz.).

Inschatting van belasting en risico

- Bij elke afspraak, worden bij de proefpersoon twee extra onderzoeken gedaan (een confocale microscopie en een laser flare fotometrie). De totale duur van dit onderzoek is ongeveer 30-45 minuten.
- De meettechnieken die worden toegepast in het kader van het onderzoek zijn grotendeels standaard en leveren voor de proefpersoon in principe geen extra risico op. Het laser flare fotometrie onderzoek is volledig onschadelijk. Echter, bij onderzoek met confocale microscopie is er een zeer kleine kans op beperkte schade van de voorste cellaag van het hoornvlies (waar het apparaat contact maakt met het oog). Mocht dit gebeuren, dan zal het oog binnen enkele dagen genezen, aangezien de voorste cellaag van het hoornvlies zich continu vernieuwd.

Contactpersonen

Publiek

Melles Hoornvlieskliniek Rotterdam

Laan op Zuid 88
Rotterdam 3071AA
NL

Wetenschappelijk

Melles Hoornvlieskliniek Rotterdam

Laan op Zuid 88
Rotterdam 3071AA
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)

- Patiënten met Fuchs endotheeldystrofie, bulleuze keratopathie of mislukte vorige hoornvliestransplantatie
- In aanmerking komend voor hoornvliestransplantatie
- Alleen meerderjarigen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten met oppervlakkige oogziekte en vertraagde epitheliale wondgenezing
- Patiënten met hoornvliesontsteking of nadere ontstekingsziektes
- Patiënten met oogziekten anderszijds, ongerelateerd aan de hoornvliesaanandoening, of enig andere omstandigheid waarvan redelijkerwijze verwacht kan worden dat het de chirurgische behandeling negatief kan beïnvloeden.
- Zeer ernstige diabetes
- Niet in staat om op een stoel te zitten voor een periode van 15 minuten
- Geen goede beheersing van de taal (Nederlands)
- Onvermogen om geïnformeerde toestemming te geven om welke reden dan ook

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	02-10-2017
Aantal proefpersonen:	250
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	NL62237.101.17