

Immunogenetische en therapeutische aspecten van autoimmuun hepatitis

Gepubliceerd: 20-06-2008 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

Primair: Meer inzicht krijgen in de genetische gevoeligheid voor AIH. Hiertoe wordt in eerste instantie gekeken naar een aantal zogenaamde kandidaat genen, waarbij ook de genetische overlap met andere auto-immuun aandoeningen zal worden onderzocht....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Lever- en galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON44835

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Autoimmune hepatitis

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen
- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

leverontsteking

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Autoimmuun, Genetica, hepatitis, Lever

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Genen die differentieel tot expressie komen in AIH patiënten.

Secundaire uitkomstmaten

- * Punt prevalentie
- * Incidentie AIH in een omschreven populatie.
- * Natuurlijk beloop van AIH met betrekking topt overleving, lever transplantatie, ontstaan hepatocellulair carcinoom (HCC), medicatiegebruik en klinische conditie.
- * Pharmacokinetische en pharmacodynamische eigenschappen van azathioprine en metabolieten, Cmax, Tmax, T1/2, TPMT activiteit, klinische effecten, effecten op ziekte activiteit.
- * Immunofenotypering van de intrahepatische ontsteking, gemeten met een immunohistochemische kleuring op restmateriaal uit de biobank.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Auto-immuun hepatitis (AIH) is een complex genetische aandoening. Op basis van een Noorse studie wordt de prevalentie in Europa geschat op 17 per 100 000. Onlangs de lage prevalentie is het belang van de ziekte altijd als diagnose te overwegen in patiënten met acute of chronische leverpathologie, omdat er een effectieve behandeling voorhanden is. Een curatieve behandeling bestaat (nog) niet, waardoor patiënten wel vaak levenslang behandeld moeten worden. Inadequate behandeling leidt tot cirrose van de lever en daarmee mogelijk leverfalen en hepatocellulair carcinoom. In vergevorderde stadia is

transplantatie het enige redmiddel.

De pathogenese van AIH is verre van opgehelderd. Algemeen wordt aangenomen dat een combinatie van een genetische gevoeligheid in samenhang met een exogene trigger de ontregelde immuun respons in de lever induceert.

Ondanks het feit dat de laatste jaren enig onderzoek is gedaan naar de immunogenetische achtergronden van AIH, is zowel de genetische gevoeligheid als de aard van de immuun respons nog verre van duidelijk.

AIH is, zoals de meeste auto-immuunziekten, een T-cel gestuurde aandoening.

Voor presentatie van antigenen aan T-cellen zijn klasse II major

histocompatibility complexen (MHC) onmisbaar. De zoektocht naar genafwijkingen

heeft zich hierom met name gericht op afwijkingen in de genen die coderen

voor human leukocyte antigen (HLA), de humane variant van MHC. Er zijn

inderdaad associaties gevonden, waarvan HLA DRB1*03 en DRB1*04 in noord

Amerikaanse en Europese patiënten de sterkste is. Niet alleen blijkt dat mensen

met deze genetische variant vatbaarder zijn voor het ontwikkelen van de ziekte,

ook het beloop blijkt ermee te zijn geassocieerd. De genetische variant wordt

echter niet bij alle AIH patiënten gevonden en ook krijgt slechts een zeer

kleine minderheid van individuen met deze genetische constitutie de ziekte. Dit

gegeven onderschrijft de gedachte dat andere genvarianties aan het ontstaan van

de ziekte ten grondslag liggen. Eén van de mogelijke niet/HLA

aangrijpingspunten is de cytokine respons. Door presentatie van antigeen aan

T-cellen worden deze geactiveerd. Dit leidt tot een cascade aan downstream

effector moleculen die uiteindelijk verantwoordelijk zijn voor de chronische,

ontregelde immuunrespons.

Prednison en azathioprine zijn de standaard en aanbevolen middelen in de

therapie van auto-immuun hepatitis. Azathioprine (AZA) is een geneesmiddel dat

tot de groep van de thiopurines behoort. Andere middelen uit deze groep zijn

6-mercaptopurine (6MP) en 6-Thioguanine (6TG). Bij de omzetting van AZA en 6MP

in werkzame 6-thioguanine nucleotide, wordt 6-methyl-mercaptopurine (6-MMP)

gevormd, dat verantwoordelijk wordt geacht voor de hepatotoxiciteit van het

middel. Het enzym thiopurine methyltransferase (TPMT), waarvan de activiteit is

zeer variabel is in verschillende personen, is verantwoordelijk voor de vorming

van 6MMP. Onderzoek dat is gedaan naar thiopurines spitst zich met name toe op

de resultaten van therapie met deze geneesmiddelen, zonder daarbij een adequaat

inzicht te verschaffen in de farmacokinetische en *dynamische eigenschappen. Er

is maar beperkte kennis over effectiviteit van therapie beschikbaar, waarbij

een adequaat inzicht in de farmacokinetische en *dynamische eigenschappen

ontbreekt. Hoewel voor andere aandoeningen waarbij AZA wordt voorgeschreven wel

meer onderzoek naar deze aspecten is gedaan, verdienen de farmacologische

aspecten juist bij AIH meer aandacht, gezien de hepatotoxiciteit en het feit dat

de omzetting van AZA naar 6 MP in de lever plaatsvindt.

Doel van het onderzoek

Primair: Meer inzicht krijgen in de genetische gevoeligheid voor AIH. Hiertoe

wordt in eerste instantie gekeken naar een aantal zogenaamde kandidaat genen,

waarbij ook de genetische overlap met andere auto-immuun aandoeningen zal

worden onderzocht. In tweede instantie zal een whole genome associatiestudie uit worden gevoerd.

Secondary Objective(s):

Het opzetten van een web-based Nederlandse registratie om het natuurlijk beloop en de lange termijn effecten van behandeling van patiënten met AIH te onderzoeken.

Het mogelijk maken van gedegen (klinisch) onderzoek met voldoende patiënten aantallen.

Het updaten van de landelijke database voor patiënten met auto-immuun hepatitis.

- * Het beschrijven van prevalentie, incidentie, risicofactoren en natuurlijk beloop van AIH.
- * Meer inzicht verkrijgen in de aard van de immuunrespons bij AIH. Hiertoe zal in een populatie van AIH patiënten middels een microarray analyse (RNA) bepaald worden welke genen (m.n. inflammatoire genen) differentieel tot expressie komen t.o.v. controles.
- * Meer inzicht verkrijgen in het immunologische ontstekingsmechanisme van auto-immuun hepatitis.
- * Bij patiënten die starten met azathioprine, 6-mercaptopruine of 6-thioguanine de farmacokinetische en dynamische eigenschappen in kaart brengen.
- * Bij patiënten die reeds AZA, 6MP of 6TG gebruiken (minstens 6 weken) de spiegels van AZA, 6MMP, TPMT bepalen, tegelijk met het ASAT, ALAT en de klinische toestand teneinde meer inzicht krijgen in de dosis-effect relatie van de medicijnen
- * In de populatie AIH patiënten die minstens 6 maanden AZA (of verwante medicamenten) gebruiken, al dan niet in combinatie met prednison nagaan hoe het werkings- en bijwerkingen profiel, is middels een retrospectief status onderzoek

Onderzoeksopzet

Observational Cohort studie

Inschatting van belasting en risico

De belasting van de patient is klein en bestaat uit het invullen van een korte vragenlijst en een extra bloed afname van 3 buisjes (17ml). Dit neem geen extra risico's met zich mee.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
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)

- * Mannen vrouwen * 18 jaar
- * Diagnose AIH obv AASLD/IAIHG richtlijnen inclusief overlap syndromen
- * Informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Andere leverziekten dan AIH, PSC of PBC

Een verslaving of aandoening die het vermogen van de participant tot adequaat begrip van

de studieprocedures en -doelen beïnvloed en het niet mogelijk maakt het toestemmingsformulier te ondertekenen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 09-01-2009

Aantal proefpersonen: 2000

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-06-2008

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-03-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-06-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-02-2011

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2017
Soort:	Amendement
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	NL22147.029.08

Resultaten

Einddatum onderzoek: 31-12-2030

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely