

Dynamiek van leukocyten tijdens immunologische reconstitutie na stamceltransplantatie: In vivo labelling van delende leukocyten met gedeutereerd water

Gepubliceerd: 03-01-2012 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

In deze studie willen we een beter inzicht krijgen in reconstitutie van verschillende leukocytenpopulaties na stamceltransplantatie. Daarvoor onderzoeken wij met behulp van zwaar water labelling of en hoe de productie- en sterftesnelheid van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44941

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Dynamiek van leukocyten tijdens immunologische reconstitutie

Aandoening

- Wittebloedcelaandoeningen
- Immunodeficiëntiesyndromen
- Hematologische en lymfatisch weefsel therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

herstel van het afweersysteem, immunologische reconstitutie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Landsteiner Stichting voor Bloedtransfusie Research (LSBR) en Europese Unie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: immunologische reconstitutie, leukocyten, stabiele isotoop labelling, stamceltransplantatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De voornaamste parameter van de studie is de hoeveelheid deuterium (label) die de verschillende leukocytenpopulaties per tijdstip door deling in hun DNA hebben geïncorporeerd. Hiertoe zullen zowel tijdens de periode waarin deelnemers $2H_2O$ drinken (oplabellingsfase) als tijdens de periode na stoppen met $2H_2O$ inname (delabellingsfase) bloedmonsters worden afgenomen. Datapunten verkregen tijdens oplabelling en delabelling fase kunnen middels mathematische modellen die de dynamiek van leukocytenpopulaties beschrijven worden geïnterpreteerd.

Secundaire uitkomstmaten

(i) Deuteriumverrijking in urine. Dit is van belang om te bepalen hoeveel deuterium uit lichaamswater beschikbaar was voor inbouw in de verschillende celpopulaties. Dit kan per individu verschillen, naarmate de persoon meer of minder gewoon water drinkt. (ii) T cell receptor circles en plasmawaarden van groei-, overlevings-, en ontstekingsfactoren. (iii) De samenstelling van het transplantaat. Het gehalte aan verschillende typen leukocyten in het transplantaat kan mogelijk de snelheid van reconstitutie van deze celpopulaties

beïnvloeden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Wanneer patiënten voor hematologische maligniteiten worden behandeld met een stamceltransplantatie (SCT) gaat dit meestal gepaard met een ernstig en langdurig gebrek aan adaptieve immuniteit, wat de kans op infecties en tumorrecidieven sterk verhoogt. Tot op heden is het onduidelijk waarom het zo lang duurt voordat het adaptieve immuunsysteem herstelt na een stamceltransplantatie. Mogelijkerwijs is de productie- of sterftesnelheid van lymfocyten na een SCT verstoord, doordat de primaire lymfoïde organen (beenmerg en thymus) ernstige schade kunnen oplopen door de conditionering die SCT-patiënten ondergaan. Het is echter ook mogelijk dat de langzame reconstitutie van leukocytenpopulaties na SCT in feite een weerspiegeling is van een reeds langzame aanmaak in de normale, gezonde situatie. In deze studie willen we meer inzicht krijgen in immunologische reconstitutie na SCT door de productie- en sterftesnelheid van verschillende leukocytenpopulaties na stamceltransplantatie te bepalen. Doordat we parallel aan deze studie ook de productie- en sterftesnelheid van deze populaties bepalen in gezonde personen zullen we in staat zijn eventuele veranderingen in celdynamiek na stamceltransplantatie aan te tonen. Hierdoor worden mogelijk nieuwe aanknopingspunten gevonden om het proces van immunologische reconstitutie te kunnen bevorderen en daardoor de kans op infectieuze complicaties en tumor recidieven te verminderen.

Doel van het onderzoek

In deze studie willen we een beter inzicht krijgen in reconstitutie van verschillende leukocytenpopulaties na stamceltransplantatie. Daarvoor onderzoeken wij met behulp van zwaar water labelling of en hoe de productie- en sterftesnelheid van leukocyten verandert na een SCT.

Onderzoeksopzet

De studie betreft een longitudinaal, observationeel onderzoek met invasieve handelingen. Het onderzoek bestaat uit de tijdelijke consumptie van gedeutereerd (of zwaar) water ($2H_2O$) en prospectieve bloedafnames en urineafnames voor laboratoriumonderzoek. Bloedafnames vinden 4 maal plaats in de periode dat zwaar water wordt gedronken (oplabelling periode) en 6 maal in de periode daarna (delabelling fase). Verschillende leukocytenpopulaties zullen worden gesorteerd uit de bloedmonsters, waarna in het DNA uit deze populaties de deuteriumverrijking kan worden gekwantificeerd met behulp van

gaschromatografie en massaspectrometrie (GC-MS). Frequente afname van urinemonsters maakt het mogelijk om per tijdstip te corrigeren voor de inname van ongelabeld water door een individu.

Inschatting van belasting en risico

De frequente bloed- en urineafnames en de daarmee samenhangende ziekenhuisbezoeken maken de belasting van deze studie aanzienlijk. De risico's verbonden met deelname aan deze studie zijn wel erg klein. De in deze studie voorgeschreven hoeveelheden zwaar water zijn niet schadelijk voor de gezondheid, en het totale volume af te nemen bloed ligt ruim binnen de norm van Sanquin bloedbank.

De afname van vragenlijsten bij iedere bloedafname kan enige inbreuk op de privacy vormen. Patiënten hebben geen direct voordeel bij deelname. Deelname is dus belastend, maar veilig.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3584 EA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3584 EA
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)

- (i) Leeftijd van ten minste 18 jaar;
- (ii) bereidheid en in staat tot begrip van het informed consent en volgen van het studieprotocol;
- (iii) Behandeling voor een hematologische maligniteit met een autologe stamceltransplantatie, waarbij
- (iv) Het autologe transplantaat bestaat uit niet-T cel gedepleteerde, uit perifere bloed verkregen, met G-CSF (en evt. Plerixafor) gemobiliseerde stamcellen;
- (v) een adequate nierfunctie, gedefinieerd door een serum creatininegehalte van $\leq 1,5$ keer de bovengrens van normaal en een glomerulaire filtratiesnelheid van > 30 ml/min, berekend aan de hand van de formule van Cockcroft-Gault;
- (vi) een adequate leverfunctie, gedefinieerd door een serum bilirubinegehalte van $\leq 1,5$ keer de bovengrens van normaal en
- (vii) Een serum aspartaat-aminotransferase- (ASAT-) en alanine-aminotransferase (ALAT) gehalte van $\leq 2,5$ keer de bovengrens van normaal;
- (viii) Vruchtbare vrouwen moeten instemmen met het gebruik van adequate en medisch geaccepteerde anticonceptiemiddelen
- (ix) Voor de groep die 12-18 maanden na transplantatie zal starten aan het protocol: een minimaal gehalte naïeve CD4+ T cellen van 20/ μ l perifere bloed.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- (i) Infectie met humaan immunodeficiëntievirus (HIV);
- (ii) Active infectie met hepatitis B virus (HBV) of hepatitis C virus (HCV), of bekendheid met een andere leverziekte;
- (iii) Overige actieve en ongecontroleerde infecties, zoals malaria, de ziekte van Pfeiffer, een seksueel overdraagbare aandoening (SOA);
- (iv) Een medische conditie, ernstige ziekte, of andere omstandigheid die, naar inzicht van de hoofdonderzoekers en/of de verantwoordelijk arts, de veiligheid van de patiënt in gevaar kan brengen of kan interfereren met de doelstellingen van de studie.
- (v) Ongecontroleerde of significante cardiovasculaire aandoeningen, waaronder: Een hartinfarct in de laatste 12 maanden; Pijn op de borst (Angina Pectoris) in de laatste 6 maanden; (Historie van) hartfalen van klasse 3 of 4 volgens de klassering van de New York Heart Association

- (vi) Een lichaamsgewicht lager dan 50 kg;
- (vii) Zwangerschap, of de wens om zwanger te raken in het komende jaar;
- (viii) Overmatig alcoholgebruik (voor mannen meer dan 36 glazen per week, voor vrouwen meer dan 24 glazen per week);
- (ix) Druggebruik.
- (x) Extreme gevoeligheid voor zee- en/of wagenziekte.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 10-10-2012

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-01-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-10-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-04-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	NL36260.041.11