

Onderzoek naar factoren van het immuunstysteem (biomarkers) in relatie tot het afbouwen van afstotingsonderdrukkende medicijnen bij patiënten met een levertransplantatie

Gepubliceerd: 08-08-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Pilot studie om te beoordelen of frequenties van donor-specifieke Teff en Treg in bloed verschillen tussen tolerante en niet-tolerante levertransplantatie patiënten. Verzameling van 2x50 ml extra bloed tijdens een reguliere vena punctie voor...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47529

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BIOTOL

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

Levertransplantatie; afstotingsverschijnselen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Stichting Leveronderzoek (SLO)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: biomarkers, immuunsysteem, levertransplantatie, tolerantie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Frequenties van donor-specifieke CD4 + Teff, CD4 + Foxp3 + Treg en CD4 + CD49b + LAG-3 + Treg worden uitgedrukt als percentage van CD4 + T-cellen. Frequenties van donor-specifieke CD8 + Teff worden uitgedrukt als percentage van CD8 + T-cellen. Dezelfde berekeningen worden gemaakt voor frequenties van T-cellen die reageren op 3rd party allo-antigeen.

Bij controleonderzoek van frequenties van donor-specifieke T-cellen en 3rd party-specifieke T cellen wordt er vergeleken tussen de tolerante patiënten en patiënten die IS medicatie krijgen, met de Mann-Whitney toets of, indien de variabelen normaal zijn verdeeld, met de Wilcoxon-test voor ongepaarde steekproeven.

Verder zal een RNA profiel worden bepaald voor tolerante LTx patienten en een functionele response van tolerantan en TSDR methylatie worden bepaald van de immuuncellen tov een controle groep.

In de cohort studie wordt op elk tijdstip frequenties van donor-specifieke T-cellen en 3rd party-specifieke T cellen vergeleken tussen patiënten die geen afstotingsverschijnselen hebben tijdens of na IS vermindering en patiënten die wel afstotingsverschijnselen hebben met dezelfde statistische tests.

Secundaire uitkomstmaten

Alleen bij tolerante patiënten zal het stadium van lever fibrose (in kPa) door middel van fibroscan en serum-fibrosemarges worden bepaald.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De levenslange behandeling met immunosuppressiva (IS) dit wordt gegeven om transplantaat afstoting bij levertransplantatie (LTx) patiënten te voorkomen gaat gepaard met nadelige effecten, zoals nefrotoxiciteit, infecties, diabetes en kanker. Bij ongeveer 25 % van de levertransplantatie patiënten kan de IS medicatie geleidelijk verminderd worden zonder tekenen van afstoting van het transplantaat. Aangezien er echter geen geïdentificeerde biomarkers die bij tolerant Levertransplantatie patiënten beschikbaar is wordt daarom een doelmatige vermindering van IS bij deze groep patiënten gehanteerd. We veronderstellen dat bij groep tolerante en niet - tolerante levertransplantatie patiënten het aantal circulerende donor - specifieke effector T - cellen (Teff) en regulerende T-cellen (Treg) kunnen verschillen en dat dit ook bij concentraties van immuun - regulerende cytokinen , zoals IL - 10 en TGF - beta . Doelstelling is daarom om bij een twee armige studie deze biomarkers te evalueren en te bepalen of het aantal donor-specifieke Teff en Treg verschillen tussen tolerante en niet- tolerante LTx patiënten. Deze informatie kan nuttig zijn om predictieve biomarkers te identificeren voor patiënten om zo IS medicatie veilig te verminderen, indien mogelijk.

Bij tolerante patiënten zal een jaarlijkse fibroscan worden gedaan om fibrose van de lever te controleren.

Verder wordt er bij tolerante en controle LTx patiënten gekeken naar RNA expressie in individuele cellen, de functionele immuunresponse, en de TSDR methylatie in immuuncellen om een mogelijk mechanisme van tolerantie te kunnen bepalen.

Doel van het onderzoek

Pilot studie om te beoordelen of frequenties van donor-specifieke Teff en Treg in bloed verschillen tussen tolerante en niet-tolerante levertransplantatie patiënten.

Verzameling van 2x50 ml extra bloed tijdens een reguliere vena punctie voor diagnostische doeleinden op 1 tijdstip (case-control studie) of op 3 tijdstippen (cohortstudie) en een fibroscan meeting.

Verschil te bepalen tussen de donor-specifieke Teff en donor-specifieke Treg frequenties tussen tolerante LTx-patienten zonder IS en stabiele LTx-patienten met IS (case-control studie), en tussen LTx patienten die gebruik maken van IS, nadat bij vermindering reëctie van het transplantaat optrad (= niet-tolerante) en patienten die geen IS gebruiken zonder dat reëctie optreedt (= tolerant). Verder wordt er bij tolerante en controle LTx patiënten gekeken naar RNA expressie in individuele cellen, de functionele immuunresponse, en de TSDR methylatie in immuuncellen om een mogelijk mechanisme van tolerantie te kunnen bepalen.

Onderzoeksopzet

1). Case-control studie waarin LTx-patienten die gestopt zijn met IS medicatie om klinische redenen in het verleden en een patientengroep die voor ten minste 6 maanden geen IS medicatie hebben gebruikt ("tolerante patiënten") worden vergelijkt met stabiele LTx-patienten die worden behandeld met IS medicatie. Voor elke patiënt zal 2x een bloedmonster worden afgenomen tijdens een venapunctie, die uitgevoerd wordt voor diagnostische redenen tijdens een reguliere controle aan onze polikliniek. Bij de tolerante patienten zal een fibroscan meting worden gedaan. Studieduur: 1 jaar.

2.) Cohort studie met levertransplantatiepatienten waarin de IS medicatie, om klinische redenen, geleidelijk wordt afgebouwd. Patiënten zullen gevolgd worden tot er tekenen van acute afstoting ontstaat of tot 6 maanden na volledige beëindiging van IS medicatie. Bloed zal worden verzameld voor het verlagen van IS; tijdens het eerste bezoek aan de polikliniek na de IS gehalveerd is; en 6 maanden na de volledige stopzetting van de IS. De eerste fibroscan zal worden gedaan 6 maanden na stoppen van de IS medicatie. Studieduur: 4 jaar

Inschatting van belasting en risico

Er is geen direct risico voor de patient. Er zal tijdens de reguliere controle waarbij de patient al een venapunctie moet ondergaan. Alleen 2x50 ml + 20 ml extra bloed wordt afgenomen. Er zijn geen risico's aan een fibroscan verbonden.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015GD

NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015GD
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)

Case-control studie: De experimentele groep bestaat uit 8 levertransplantatie patiënten in het Erasmus MC die momenteel ten minste 6 maanden geen IS medicatie meer hebben gebruikt. 5 extra patiënten zitten momenteel in een IS-reductie fase, en deze patiënten zullen zodra ze 6 maanden geen ISmedicatie gebruiken worden geïnccludeerd in de studie.

Als controlegroep zullen we onder andere 39 levertransplantatie patiënten vergelijken met de experimentele groep de controlegroep is continu behandeld met IS medicatie. , Cohort studie: LTx-patiënten in het Erasmus MC, waarbij om klinische redenen de IS geleidelijk wordt afgebouwd. Onze inschatting is dat deze groep zal bestaan **uit 25 patiënten in de komende 4 jaar, maar dit zal volledig afhankelijk zijn van de klinische indicatie om de IS te verminderen en uiteindelijk te stoppen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

Ernstige herhaling van primaire leverziekte met de ontwikkeling van cirrose.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	02-10-2014
Aantal proefpersonen:	77
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	NL48667.078.14