

Effecten van antilichaam verwijdering door immunoabsorptie op het immunologische fenotype bij patiënten met een antilichaam-gemedieerde ziekte - Een *Target-To-B* studie.

Gepubliceerd: 26-03-2020 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

1) om de effecten van antilichaam verwijdering door immunoabsorptie op het immuun fenotype longitudinaal te bestuderen bij patiënten met een B-celgemedieerde auto-immuunziekte, zoals Myasthenia Gravis (MG), anti-neutrophil cytoplasm antibody (ANCA)-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON48107

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Effecten van antilichaam verwijdering - Een *Target-To-B* studie.

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Neuromusculaire aandoeningen
- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

ANCA-geassocieerde vasculitis, anti-GBM ziekte en Cryoglobulinemische Vasculitis (vasculitis = kleine vaten ontstekingsziekten), Myasthenia Gravis

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: PPP allowance door Health Holland, de SGF, private partners en inkind contributie door Fresenius. , 'Target-To-B' consortium; which is a collaboration between six University Medical centres; RIVM and Sanquin; set up to investigate the role of B-cells in human disease. This project has received funding from the PPP allowance (Health Holland); The SGF and our private partners Pfizer B.V.; Janssen Vaccines & Prevention B.V. and Acerta Pharma B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ANTILICHAAM GEMEDIEERDE ZIEKTE, IMMUNOADSORPTIE, IMMUUN FENOTYPE

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire parameter van deze studie is het in kaart brengen van de veranderingen in het immuun fenotype in de loop van de tijd, vóór, tijdens en na standaardbehandeling middels immunosuppressiva en immunoabsorptie bij bepaalde B-celgemedieerde auto-immuunziekten. De plasma levels van ziekte specifieke antilichamen (zoals anti-GBM, PR-3- of MPO-ANCA) worden gedurende 12 maanden regelmatig bepaald. Daarnaast zullen er analyses plaatsvinden met betrekking tot autoantilichaam typering (IgG isotypes, IgA, IgM), autoantilichaam karakterisering (e.g. glycosylatie/galactosylatieprofielen), karakterisering van B-, T- en plasmacel subsets, in-vitro profielen (e.g. PBMC activatie en Ig productie) en antilichaam effector functies, vóór en tijdens het beloop van de behandeling. Klinische parameters en vraaglijsten worden verzameld om de immuun fenotypes te kunnen correleren met het klinische beloop. De resultaten worden tussen patiënten met dezelfde ziekte maar ook tussen verschillende ziekten vergeleken. Indien klinisch mogelijk, zoals bij AAV,

worden deze data ook vergeleken met een leeftijds-gematchte ziekte controlegroep met vergelijkbare immunosuppressieve behandeling, echter zonder indicatie voor immunoabsorptie.

Secundaire uitkomstmaten

.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Rationale: Extracorporale technieken voor het verwijderen van pathogene autoantilichamen uit patiënten plasma worden frequent toegepast bij ernstige vormen van B-cel gemedieerde auto-immuun ziekten, zoals Myasthenia Gravis (MG), anti-neutrophil cytoplasm antibody (ANCA)-geassocieerde vasculitis (AAV), anti-glomerulaire basaalmembraan (anti-GBM) ziekte en cryoglobulinemische vasculitis. De effecten van antilichaam verwijdering op B-cellen en plasmacellen zijn niet bekend maar veranderen mogelijk de immuuncompositie, -regulatie en -activiteit. Daarnaast is het klinische effect van antilichaam verwijderende therapieën, zoals immunoabsorptie (IA), variabel en vaak niet goed te voorspellen. Een beter begrip ten aanzien van de dynamiek van het immuunsysteem tijdens dergelijke behandelingen is nodig om *tailor made* behandelingen toe te kunnen passen en de therapiekeuze te kunnen verbeteren bij B-celgemedieerde auto-immuunziekten. Deze observationele studie is een deel van het *Target-to-B* consortium, welke een collaboratie is tussen verschillende academische centra om de rol van B-cellen in bepaalde ziektebeelden te onderzoeken.

Doel van het onderzoek

- 1) om de effecten van antilichaam verwijdering door immunoabsorptie op het immuun fenotype longitudinaal te bestuderen bij patiënten met een B-celgemedieerde auto-immuunziekte, zoals Myasthenia Gravis (MG), anti-neutrophil cytoplasm antibody (ANCA)-geassocieerde vasculitis (AAV), anti-glomerulaire basaalmembraan (anti-GBM) ziekte en cryoglobulinemische vasculitis.
- 2) Om prospectief ziekte specifieke (klinische) uitkomst parameters te verzamelen conform de huidige behandelrichtlijnen
- 3) Om immunologische profielen en patronen te bestuderen in patiënten behorende tot ziekte-specifieke patiënten cohorten en om verschillen in deze

profielen/patronen tussen verschillende auto-immuunaandoeningen te bestuderen.

Onderzoeksopzet

Multicenter, prospectieve, observationele cohort studie.

Inschatting van belasting en risico

De patiënten worden volgens de huidige internationale geaccepteerde standaardbehandelingen voor de specifieke B-celgemedieerde auto-immuun ziektes behandeld. Door het observationele karakter van deze studie bestaan daarom de extra belasting en risico's voor de patiënten uitsluitend uit de bijkomstige afname van vraaglijsten, bloed- en urinemonsters. Het overgrote deel van de afnames vindt in het kader van de routine follow-up van de ziekte plaats. Kinderen met een leeftijd van 6 jaar of ouder mogen ook meedoen, omdat er wellicht verschillen zichtbaar zijn op jonge leeftijd in vergelijking met oudere patiënten ten aanzien van het ontstaan en verloop van de pathogene immuunresponsen bij deze ziektebeelden. Desalnietemin wordt tot heden in grote lijnen geen onderscheid gemaakt in de behandelingsstrategieën tussen jong en oud. Het verkrijgen van inzichten in de immuuncompositie en -responses tijdens de behandeling bij jongere patiënten kan daarom bijdragen om in de toekomst de behandelingsmogelijkheden bij kinderen eveneens te verbeteren. Daarnaast worden door deze studie fundamentele inzichten in de dynamiek(en) van het immuunsysteem en de rol van de B-cel vóór, tijdens en ná behandeling verkregen. In de toekomst kunnen hierdoor mogelijk leeftijdsafhankelijke en geïndividualiseerde behandelstrategieën worden toegepast.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229 ER
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229 ER
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patienten met een nieuwe diagnose of recidief van:

- Anti-AChR or anti-MuSK Myasthenia Gravis
- MPO- of PR3-ANCA geassocieerde vasculitis
- Anti-GBM glomerulonephritis
- Cryoglobulinemische vasculitis met ernstige orgaan betrokkenheid
- Refractaire en ernstige antilichaam-gemedieerde ziekten*

Patiënten met een indicatie voor plasma wisseling of immunoabsorptie gebaseerd op:

1. AChR of MuSK-positieve MG met ten minste een of meer van de volgende items:

- Insufficiënte klinische respons op immunosuppressieve therapie van oculaire, bulbaire of gegeneraliseerde spierzwakte.
- Exacerbatie met ernstige bulbaire of respiratoire dysfunctie

2. MPO- of PR3-ANCA vasculitis gedefinieerd door tenminste een van de volgende items:

- Renale betrokkenheid aangetoond door een nier biopsie en/of glomerulaire erythrocyturie met actieve glomerulonephritis en een nieuwe eGFR < 50 ml/min/1.73 m² en/of een snel progressieve nierinsufficiëntie.
- Pulmonale hemorragie.

3. Anti-GBM syndroom met tenminste een van de volgende items:

- Anti-GBM glomerulonephritis aangetoond door een nier biopsie en/of glomerulaire erythrocyturie met actieve glomerulonephritis en een nieuwe eGFR < 50

ml/min/1.73 m² en/of een snel progressieve nierinsufficiëntie.

- Pulmonale hemorragie with anti-GBM autoantilichamen (> 10 IU/mL).
- Serologisch bewijs van circulerende anti-GBM autoantilichamen (>10 IU/ml).

4. Cryoglobulinemische vasculitis met tenminste een van de volgende items:

- Symptomatisch hyperviscositeitssyndroom.
- (Levensbedreigende) orgaan betrokkenheid (b.v. renaal, pulmonaal of neurologisch).
- Ernstige, therapie refractaire cutane vasculitis.

5. Refractaire en ernstige antilichaam-gemedieerde ziekten

- Bijvoorbeeld auto-immuun hemolytische anemie of een andere antilichaam positieve B-cel gemedieerde auto-immuun ziekte.
- Inclusie op basis van case-based bespreking van de onderzoekers. Bij kinderen, wordt daarnaast prof. dr. T. Kuijpers als kinderimmunoloog mede betrokken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Zwangerschap tijdens inclusie.
- Allergische reacties op de gebruikte immunosuppressiva of immunoabsorptie.
- Plasmafaraese of immunoabsorptie 3 maanden vooraf aan de inclusie.
- Intraveneuze immunoglobulines 3 maanden vooraf aan de inclusie.
- Leeftijd < 6 jaar.
- Behandeling met > 7 dagen oraal cyclofosfamide of > 1 IV dosis met cyclofosfamide 3 maanden vooraf aan de inclusie en/of > 7 dagen prednison/prednisolon (> 30 mg / per of > 1 mg/kg/dag bij kinderen) binnen 1 maand vooraf inclusie, behoudens bij patiënten met MG, en/of > 1 gift rituximab binnen 9 maanden vooraf aan de inclusie.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 07-12-2020
Aantal proefpersonen: 80
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-03-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	NL70185.068.19