

PROFIT: Prospectieve studie naar Immuun Tolerantie inductie (ITI)

Gepubliceerd: 13-03-2019 Laatst bijgewerkt: 10-04-2024

Primaire doel:Verbeteren van de kennis over de immuunrespons tijdens FVIII/FIX suppletietherapie in patiënten met hemofilie A en B respectievelijk.Deze immuunrespons wordt onderverdeeld in het ophelderen van onderstaande twee mechanismen:1) Primaire...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON48806

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PROFIT

Aandoening

- Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
- Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

bloedingsziekte, stollingsstoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Anti-FVIII/anti-FIX antistof, Hemofilie, Immuun tolerantie inductie, Remmer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat is de (aan- of afwezigheid) van een antigen-specifieke immuunrespons tegen FVIII of FIX, oftewel detecteerbare antistoffen (remmers) tegen FVIII of FIX in hemofilie A en B respectievelijk.

Dit wordt onderverdeeld in de volgende 2 punten:

1) De ontwikkeling van een antigen-specifieke immuunrespons tegen FVIII of FIX (met andere woorden: remmer ontwikkeling) tijdens de eerste fase van behandeling in PUPs.

* Gedefinieerd als een remmertiter > 0.3 BU.

2) De eradication van een antigen-specifieke immuunrespons / de inductie van tolerantie voor FVIII of FIX tijdens ITI.

* Gedefinieerd als een remmertiter ≤ 0.3 BU (2 maal), recovery $\geq 66\%$ en

T* FVIII ≥ 6 uur / T* FIX ≥ 12 uur.

Om het mechanisme van (primaire en secundaire) tolerantie inductie te evalueren, zullen de volgende parameters gemeten worden:

1. Middels modified Bethesda assay:

- FVIII/FIX remmer titer; uitleesmaat voor de aan- of afwezigheid van een anti-FVIII/anti-FIX immuunrespons.

2. Middels flow cytometry:

* Pro-inflammatoire/immunogene determinanten:

- Aantal en percentage FVIII/FIX-reactieve B-cellen
- Aantal en percentage FVIII/FIX reactieve CD4+ T-cellen (Teff)

* Anti-inflammatoire/tolerogene determinanten:

- Aantal en percentage regulatoire B-cellen (Breg)
- Aantal en percentage regulatoire T-cellen (Treg)
- Teff/Treg ratio
- Aantal en percentage Aantal en percentage myeloid derived suppressor cells (MDSC)

3. Middels Luminex:

- Cytokine profiel (concentratie), differentiatie tussen pro-inflammatoire (TNF, IL-1, IL-2, IL-6) en anti-inflammatoire cytokinen (TGF-beta, IL-4, IL-10)

Toelichting:

Het eindpunt, namelijk 1) wel/geen remmerontwikkeling en 2) wel/geen remmereradictie tijdens ITI, zal gerelateerd worden aan (de verandering in) het immuunprofiel en de FVIII- of FIX-reactiviteit om op die manier het mechanisme van (primaire en secundaire) immuun tolerantie inductie te evalueren.

De resultaten zullen zowel intra-individueel als interindividueel vergeleken en

geanalyseerd worden:

I. Intra-individuele vergelijking; detectie van veranderingen in de antigen-specifieke immuunrespons tijdens suppletie therapie met FVIII/FIX

II. Interindividuele vergelijking / (exploratieve) subgroepanalyse; vergelijking van de antigen-specifieke immuunrespons tussen verschillende groepen:

- Patiënten die wel versus patiënten die geen remmer ontwikkelt hebben
- Bij ITI: Patiënten die succesvol zijn behandeld met ITI versus patiënten waarbij ITI gefaald is

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaat is een gedetailleerde karakterisatie van de antigen-specifieke cellen en hun functie gerelateerd aan FVIII of FIX.

Specifiek:

1. Middels functionele assays:

- T-cel activatie assay: Activatie/regulatoire status van CD4+ T-cellen na stimulatie met respectievelijk FVIII of FIX (uitgedruk als percentage van cellen, dat positieve is voor de volgende markers: CD69, PD1, ICOS, CTLA4)
- T-reg suppressor assay: Suppressieve functie van regulatoire T-cellen, uitgedrukt als het verschil in proliferatie (absoluut en procentueel) van effector T-cellen in de aan- of afwezigheid van regulatoire T-cellen

2. Middels ELISA:

- Hoeveelheid en (iso)type van anti-FVIII/anti-FIX antistoffen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ontwikkeling van remmende antistoffen tegen factor VIII (FVIII) of factor IX (FIX), zogenoemde remmers/inhibitoren, vormt tegenwoordig de belangrijkste complicatie bij de behandeling van respectievelijk hemofilie A en hemofilie B. Deze complicatie treedt op bij circa 33% van alle patiënten met ernstige hemofilie A en bij circa 5-10% van alle patiënten met hemofilie B, met name tijdens de eerste fase van de behandeling. Door deze zogenoemde remmers is de behandeling met factor VIII of factor IX niet meer werkzaam, waardoor er over gegaan moet worden op alternatieve, veelal duurder en minder effectieve, stollingsproducten. Dit leidt tot een significante toename van de morbiditeit en behandelkosten en heeft een belangrijke negatieve impact op de kwaliteit van leven van patiënten.

Immuun tolerantie inductie (ITI) is de therapie om deze remmers weer kwijt te raken. Bij deze behandeling wordt er gedurende een lange periode een hoge dosis factor VIII toegediend, wat bij circa 2/3 van de patiënten leidt tot eliminatie van de remmer.

Veel is echter nog onbekend over de pathofysiologie van remmervorming en het werkingsmechanisme van ITI. Dit wordt voor een belangrijk deel veroorzaakt doordat de klinische data over de immunologische veranderingen die optreden tijdens zowel de eerste fase van behandeling met FVIII of FIX als ook tijdens ITI zeer beperkt is. Veel van de kennis is bijvoorbeeld gebaseerd op diermodellen (m.n. muizen). Het nut van deze modellen is echter beperkt omdat het zowel vanwege praktische als ethische redenen niet goed mogelijk het invasieve behandelingsregime van ITI na te bootsen. Daarnaast is voorzichtigheid geboden bij de translatie van deze kennis naar de klinische praktijk gezien de verschillen tussen muizen en mensen.

Daarom is de beste manier om het mechanisme van tolerantie inductie bij hemofilie te bestuderen door patiënten te volgen tijdens (de eerste fase van) behandeling met het missende stollingseiwit, inclusief tijdens ITI, en door het opzetten van een biobank. Door het periodiek verzamelen van bloedmonsters tijdens deze periode en het analyseren van de immunologische veranderingen die dan optreden, kan belangrijk inzicht verkregen worden in het mechanisme van remmervorming en tolerantie inductie.

Deze kennis kan uiteindelijk bijdragen aan een betere preventie van de ontwikkeling van remmers als ook een verbetering van de invasieve behandeling hiervan middels ITI. Bovendien is kennis over het induceren van tolerantie niet alleen van belang voor hemofilie, maar ook voor vele andere ziekten, met name auto-inflammatoire en auto-immuun aandoeningen.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

Verbeteren van de kennis over de immuunrespons tijdens FVIII/FIX suppletietherapie in patiënten met hemofilie A en B respectievelijk.

Deze immuunrespons wordt onderverdeeld in het ophelderen van onderstaande twee mechanismen:

- 1) Primaire tolerantie inductie voor FVIII/FIX in 'previously untreated patients' (PUPs)
- 2) Secundaire tolerantie inductie tijdens ITI In (behandelde) patiënten, die een remmer ontwikkeld hebben.

Specifiek betekent deze immuunrespons de verandering over tijd in de verschillende FVIII- of FIX-specifieke immuuncel populaties, het aantal en de functie van regulatoire immuuncellen en cytokineproductie.

Secundaire doel:

Het opzetten van een biobank om bloedmonsters te verzamelen die ook van waarde zijn voor toekomstig onderzoek over de ontwikkeling van remmers en/of immuun tolerantie inductie bij patiënten met hemofilie.

Onderzoeksopzet

Single center, prospectieve observationele cohort studie.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten zullen voor deelname aan de studie prospectief vervolgd worden, waarbij de eerste bloedafname plaatst vindt in de eerste fase van de behandeling (< 5 EDs).

Als patiënten geen remmer ontwikkelen zou daarna nog drie maal een bloedafname plaatsvinden (bij 5-10 EDs, 15-20 EDs en 50 EDs).

Indien patiënten wel een remmer ontwikkelen en starten met ITI, zullen ze vanaf start van ITI tot 2 jaar na beëindigen van ITI gevolgd worden. Naast het verzamelen van klinische data over het verloop van de behandeling en de remmer, zal tijdens deze periode regelmatig bloedafname voor immunologisch onderzoek plaatsvinden.

Voor iedere bloedafname in het kader van de studie geldt dat deze altijd gecombineerd worden met een reeds geplande poliklinische controle en venapunctie in het kader van standaardzorg.

Patiënten hoeven voor de studie dus niet extra naar het ziekenhuis te komen en hoeven ook niet extra geprikt te worden.

Het enige verschil is dat er bij sommige venapuncties een groter bloedvolume dan normaal zal worden afgenomen (8 tot 27 ml extra, afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt). Uitgaande van een gemiddelde duur van ITI van 1-2 jaar (waarbij er het eerste half jaar 1x per maand en nadien 1x per 3

maanden een bloedafname zal plaatsvinden) en een follow-up van 2 jaar na staken ITI (waarbij 2x per jaar bloedafname), zal er dus in totaal circa 10-20x 8 tot 27 ml bloed (extra) worden afgenomen.
Dit volume is dermate klein en de tijd tussen de bloedafname voldoende lang zodat hier geen nadelige effecten en/of risico's van verwacht worden.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
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)

1. Diagnose van ernstige hemofilie A OF hemofilie B;EN
- 2A. Onbehandelde patient (PUP, < 5 exposure dagen (EDs))
OF
- 2B. Behandeling met ITI i.v.m. de aanwezigheid van een remmer, waarbij ITI is gedefinieerd als de toediening van factor VIII or factor IX volgens het lokale protocol met als doel het induceren van tolerantie;EN
3. Bereid en in staat zijn om de studie informatie te begrijpen en het informed consent formulier te tekenen (in geval van minderjarige patienten zal dit door de ouders of voogd gedaan worden)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gedocumenteerde auto-immuunziekte

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 29-03-2019

Aantal proefpersonen: 18

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	NL63007.041.18