

Immuun tolerantie inductie (ITI) bij patiënten met hemofilie A: pathofysiologische mechanismen en verschil in effectiviteit tussen verschillende factor VIII (FVIII) producten

Gepubliceerd: 13-10-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Twee hoofdvragen:- werkingsmechanisme van immuun tolerantie inductie verhelderen-
bepalen welk type FVIII product (op basis van pathofysiologie / in-vitro studies) het best
werkzaam is tijdens ITI Doel van het onderzoek is optimalisatie van ITI,...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49249

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HIP studie: Hemofilie A Immuun tolerantie inductie Project

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: Bayer, Interne gelden

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: hemofilie A, immuun toerantie inductie, ITI, remmer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Immunologische analyse, waarbij vergelijking tussen patiënten met en remmer, patiënten na succesvol ITI en patiënten zonder remmer:

- * Aantal + fenotype factor VIII specifieke B-cellen, waaronder naïve B-cellen, plasmacellen en B-geheugencellen

- * Aantal B-regulatorische cellen

- * Aantal myeloid derived suppressor cells (MDSCs)

- * Aantal + fenotype factor VIII specifieke T-cellen, waaronder effector T-cellen en regulatorische T-cellen

- * Activatie en proliferatiestatus van CD4⁺ T-cellen

- * Functie van regulatorische T-cellen

- * Hoeveelheid + type FVIII antistof

- * Cytokinen productie; differentiatie tussen pro- en anti-inflammatoir

Middels bovenstaande analyses zal getest worden in hoeverre tolerantie ontstaat door enerzijds het verdwijnen/niet aanwezig zijn van FVIII-specifieke effector B- en T-cellen en anderzijds de inductie van regulatorische cellen (regulatorische B- en T-cellen en MDSCs). Daarnaast zullen enkele functionele assays verricht

worden om naast het aantal ook de functie van effector- en regulatoire T-cellen te meten.

Tot slot wordt de rol van pro- vs. anti-inflammatoire cytokinen onderzocht (hetgeen indirect een afspiegeling is van de verhouding tussen pro-inflammatoire en regulatoire cellen).

Secundaire uitkomstmaten

- creëren van in-vitro humaan model van ITI en daarbij uittesten van verschillende factor VIII producten om hun verschil in inflammatoir danwel tolergeen effect te meten

* co-culture van CD4+ T-cellen (naive of FVIII specifiek) met B-LCL (EBV-geïmmortaliseerde B-cellen, dienend als antigeen-presenterende cellen) en toevoeging van verschillende soorten FVIII)

* Na 24 uur meten van T-cel respons:

- 1) hoeveelheid en subtype CD4+ T-cellen (effector vs. regulatoire T-cellen)
- 2) T-cel activatie en proliferatie status
- 3) cytokineprofiel (pro- vs. anti-inflammatoir)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De belangrijkste complicatie van in de behandeling van hemofilie A is het ontwikkelen van remmende antistoffen (remmers) tegen factor VIII (FVIII). Door deze remmers is de gebruikelijk therapie, namelijk suppletie van FVIII, niet meer mogelijk en dient er uitgeweken te worden naar alternatieve hemostatische medicatie, die over het algemeen minder goed werkzaam is, kostbaarder en bovendien door een korte halfwaardetijd zeer frequent moet worden toegediend. Dit alles heeft een belangrijke impact op de morbiditeit en kwaliteit van leven van patiënten met hemofilie A. Immuun tolerantie inductie (ITI), waarbij zeer

frequent factor VIII wordt toegediend met als doel het induceren van 'tolerantie', is de therapie die gebruikt wordt om remmers te elimineren. Deze therapie is succesvol bij circa 2/3 van alle patiënten met een remmer. Het werkingsmechanisme van ITI is echter nog grotendeels onopgehelderd en bovendien zijn er zeer veel verschillende protocollen in omloop, waarin onder andere de dosis en ook het type FVIII product verschilt. Gezien de relatief kleine aantallen patiënten waarom het gaat is het moeilijk goed prospectief onderzoek hiernaar te doen. Derhalve zal middels laboratoriumafname en vervolgens immunologische analyse en een in-vitro humaan model van ITI getracht worden hier meer duidelijkheid over te verkrijgen.

Doel van het onderzoek

Twee hoofdvragen:

- werkingsmechanisme van immuun tolerantie inductie verhelderen
- bepalen welk type FVIII product (op basis van pathofysiologie / in-vitro studies) het best werkzaam is tijdens ITI

Doel van het onderzoek is optimalisatie van ITI, waardoor behandeling meer succesvol, minder belastend en mogelijk ook minder kostbaar is.

Onderzoeksopzet

Cross-sectionele monocenter observationele studie.

Inschatting van belasting en risico

De belasting en risico's voor deelname verschillen tussen volwassenen en kinderen.

Volwassenen:

Er zal voor het onderzoek eenmalig een venapunctie verricht worden, waarbij er 54 ml bloed afgenomen zal worden. Indien mogelijk zal de venapunctie gecombineerd worden met een regulier policonrolebezoek en tevens indien mogelijk met een reguliere bloedafname.

De risico's van een venapunctie zijn de eventuele vorming van een klein, lokaal hematoom en pijn/discomfort t.g.v. de punctie. Indien de punctie gecombineerd kan worden met een reguliere bloedafname is het extra bijgekomen risico alleen dat er meer bloed dat gebruikelijk zal worden afgenomen. Aangezien het slechts over een kleine hoeveelheid bloed gaat, wordt het risico op bloedarmoede of hypotensie danwel andere hemodynamische complicaties hierdoor verwaarloosbaar klein geacht.

Kinderen:

Deelname aan het onderzoek zal altijd gecombineerd worden met een reguliere poliklinische afspraak en reguliere bloedafname zodat geen extra venepunctie of andere invasieve maatregelen nodig zijn. De extra belasting door deelname zal

bestaan uit de afname van meer bloed dan gebruikelijk, namelijk 22 ml. Deze hoeveelheid bloed is echter dermate klein dat hiervan geen nadelige gevolgen of risico's van worden verwacht.

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

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)

- Leeftijd: 6 jaar en ouder
- Bevestigde diagnose Hemofilie A
- Reeds frequent (> 50 ED) behandeld met factor VIII
- Bereid en in staat zijn om de studie informatie te begrijpen en de toestemmingsverklaring te tekenen; Verschillende subgroepen:
 - * 10 volwassenen met een remmer (5 patiënten met milde/matig ernstige hemofilie A, 5 patiënten met ernstige hemofilie A)
 - * 10 volwassenen zonder remmer na succesvolle ITI
 - * 20 patiënten (10 volwassenen, 10 kinderen met leeftijd > 6 jaar) zonder remmer en zonder ITI in voorgeschiedenis

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gedocumenteerde geschiedenis van aanhoudende ernstige anemie (gedefinieerd als hemoglobine van < 6.0 mmol/L voor mannen en vrouwen)
- Recent of actueel gebruik van immunosuppressiva (< 9 months for rituximab, < 3 months for other immunosuppressive drugs)
- Actieve infectie ten tijde van bloedafname

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 09-11-2017

Aantal proefpersonen: 45

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2019
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	NL60611.041.17