

In vitro tests met bloedcellen om te voorspellen welk medicijn geschikt zal zijn in individuele patiënten met MG

Gepubliceerd: 19-12-2022 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

1. Isolering van lymfocyten en (langlevende) plasmacellen (LLPC*s) uit thymus, bloed en beenmerg, om de effectiviteit te bestuderen van de verschillende therapieën die deze specifieke celtypen als aangrijpingspunt hebben. 2. MRI 3-Tesla imaging van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51603

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Op zoek naar persoonlijke medicatie in MG

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Spieraandoeningen
- Hart therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

Auto-immuunaandoening, neuromusculaire ziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: NIH grant - Rare Disease Network for Myasthenia Gravis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 3-Tesla MRI, Immunologie, Neuromusculair, Plasma cellen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Meting van AChR antistoffen in bloed met RIA op verschillende tijdpunten voor, gedurende en na behandeling met immunomodulaire geneesmiddelen
- Meting van totale IgG titers in bloed met ELISA. Dit kan gecorreleerd worden met de hiervoor genoemde anti-AChR titers omdat AChR-MG hoofdzakelijk gemedieerd wordt via het IgG
- Identificering van immuun cel populaties middels analyse met FACS en microscopie
- Vaststellen van de ernst van de ziekte en de effectiviteit van de behandeling op basis van de klinische response op verschillende tijdpunten met behulp van de QMG-score
- Identificatie van TLH en verhoging van het aantal kiemcentra met behulp van 3-Tesla MRI imaging.

Secundaire uitkomstmaten

- Vergelijken van resistentie en effectiviteit van behandeling in vitro na 1 jaar follow up.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Myasthenia gravis (MG) is een goed gekarakteriseerde auto-immuunziekte met antistoffen tegen de acetylcholinereceptor (AChR). Over het geheel genomen

echter leidt de standaardbehandeling van MG tot variabele resultaten. Terwijl sommigen snel verbeteren, hebben veel andere patiënten een langdurige behandeling nodig met immunosuppressiva alvorens (partiele) remissie optreedt; veel MG-patiënten zijn in het geheel niet responsief op medicatie. Spierzwakte, de bijwerkingen en de variabiliteit van de effectiviteit van de behandeling dragen ertoe bij dat de kwaliteit van leven is verminderd, vooral in ernstige en behandelings-refractaire MG -patiënten.

Momenteel is er geen methode beschikbaar om te voorspellen welke immunosuppressiva effectief zullen zijn in individuele patiënten.

Isolering van lymfocyten en plasmacellen, met inbegrip van langlevende plasmacellen (LLPC*s) die aanwezig zijn in de thymus, bloed en beenmerg, zou instrumenteel kunnen zijn om de effectiviteit te bestuderen van de verschillende therapieën die deze specifieke celtypes als aangrijpingspunt hebben. Dit zou een overzicht kunnen verschaffen van de lymfocyten populatie, en de mogelijke resistentie, door de in vitro response tegen verschillende immunosuppressiva te testen.

Doel van het onderzoek

1. Isolering van lymfocyten en (langlevende) plasmacellen (LLPC*s) uit thymus, bloed en beenmerg, om de effectiviteit te bestuderen van de verschillende therapieën die deze specifieke celtypes als aangrijpingspunt hebben.
2. MRI 3-Tesla imaging van patiënten om te kunnen differentiëren tussen lymphoid folliculaire hyperplasie van normaal thymusweefsel.

Onderzoeksopzet

De benadering bestaat uit in vitro analyse van subgroepen van B- en T-cellen (met inbegrip van LLPC*s) in thymus, bloed- en beenmerg-celculturen, de responsie van deze cellen op toediening van immunosuppressieve geneesmiddelen, proteasoom-remmers, anti-CD38 en andere immuno-modulaire geneesmiddelen. Een en ander houdt in dat een personalized medicine benadering zal worden nagestreefd waarbij de oorzaak van medicijn-resistentie in vitro zal worden gevonden en een passende alternatieve medicatie zal worden gezocht.

Verder zal een klein cohort van de patiënten een onderzoek met 3 Tesla MRI imaging ondergaan om de lymphoid hyperplasie in de thymus te bevestigen volgens de standaard richtlijnen.

Dit is een observationele studie zonder farmacologische interventie dat wordt uitgevoerd in het Maastricht Universiteit Medisch Centrum (MUMC+). Vers thymusweefsel, beenmerg en bloed zal worden afgenomen van patiënten die thymectomie ondergaan. Weefselcellen zullen in cultuur worden gebracht met doel om de immunosuppressiva en alternatieve immunomodulaire geneesmiddelen in vitro te testen.

Inschatting van belasting en risico

Thymectomie wordt beschouwd als gunstig voor patiënten met AChR-MG en is daarom een standaardprocedure. De ingreep heeft een laag risico naar de algemene ervaring. In patiënten zonder thymoom wordt de thymus meestal weggehaald. Restmateriaal dat na afloop van de operatie bewaard wordt is geen extra belasting voor de patiënt.

Er bestaat een zeer gering risico op complicaties bij een beenmerg biopsie. Met informed consent van de patiënten, zal beenmerg worden verkregen onder anesthesie gedurende de thymectomie middels een aspiratie biopsie uit de achterkant van het bekken.

Een bloedmonster van 80 mL zal poliklinisch worden afgenomen voor en na de thymectomie met informed consent. Het risico en de belasting hiervan zijn verwaarloosbaar voor de patiënt.

Patiënten zullen de vraag krijgen of zij willen instemmen dat hun cellen worden bewaard in de biobank voor het doel zoals in dit onderzoeksvoorstel beschreven. De patiënten worden geïnformeerd als hun lichaamsmateriaal zal worden vernietigd, volgend op verzoek van de patiënt, volgens de wettelijke regelgeving.

De resultaten van deze studie zouden de basis kunnen vormen voor gepersonaliseerde strategieën van immunosuppressie.

De patiënten zelf zullen niet profiteren door deelname aan het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
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)

- Thymectomie in het MUMC+
- In staat om informed consent te geven
- Bereid om een QMG score test te ondergaan voorafgaand aan de thymectomie en tijdens de vervolgonderzoeken
- Bereid om bloed te doneren voorafgaand aan de thymectomie en donatie van thymusweefsel voor onderzoek (vereist)*
- Bereid om beenmerg te doneren (optioneel)
- Bereid om bloed te doneren voor en na de thymectomie (vereist)*
(3-T imaging, extra inclusie criteria)
- Bereid om 3T MRI scan te ondergaan voorafgaand aan de thymectomie
- AChR-MG zonder verdenking van thymoom
- De adem voor korte tijd in kunnen houden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Uitsluitings criteria

- Oculaire MG zonder algemene spierzwakte
- <16 jaar oud
- 3-T uitsluitingscriteria
- Onregelmatige hartslag
- Onvermogen om voor korte tijd de adem in te houden
- Aanwezigheid van ferro-magnetische materiaal

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:	09-12-2024
Aantal proefpersonen:	75
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2022
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	NL81592.068.22