

Het ontrafelen van de rol van getrainde immuniteit bij vasculopathie van cardiale allograften

Gepubliceerd: 15-07-2024 Laatste bijgewerkt: 24-06-2025

Primair 1) Vaststellen of HTx een getraind immuniteitsfenotype van circulerende mono-cyten induceert in pediatrische en volwassen HTx-patiënten, en in vergelijking met gezonde controles.2) Onderzoeken of getrainde immuniteitsfenotypes in...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Falen van de hartfunctie
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON56885

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Getrainde immuniteit na harttransplantatie

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

Cardiale allograft vasculopathie, vernauwing van de kransslagaders.

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cardiale allograftvasculopathie, Getrainde immuuniteit, Harttransplantatie, Immuuniteitsfenotype van circulerende monocyt

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

a) Getrainde immuuniteit: Functionele tests van getrainde immuuniteit worden uitgevoerd met behulp van eerder vastgestelde protocollen. De niveaus van de ontstekingsbevorderende cytokines IL1 β , IL6 en TNF worden gemeten in kweeksupernatanten na ex vivo stimulatie van volbloed met getrainde immuuniteitsstimuli zoals de TLR2- en TLR4-liganden Pam3CysK4 en lipopolysaccharide (LPS), en NLRP3-inflammasoomactiverende cholesterolkristallen. De cytokineniveaus zijn continue variabelen.

b) CAV-indeling: CAV gradering wordt uitgevoerd met behulp van computertomografie (CT) coronaire angiogrammen, inclusief fractionele flowreserve meting, volgens de richtlijnen van de International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) en gevestigde lokale protocollen. CAV graad is een ordinale variabele (graad 0-3).

Secundaire uitkomstmaten

a) Aangeboren en adaptieve immuuncelfenotypes (secundaire doelstellingen): Uitgebreide fenotypering van circulerende immuuncellen zal worden uitgevoerd met behulp van:

- Multi-color flow cytometrie van circulerende monocyt, dendritische cellen, T-cellen en B-cellen (naïef versus effector en geheugen). Fenotypering zal de expressie van activatiemarkers, ontstekingsfactoren en adhesieproteïnen die

relevant zijn voor de ontwikkeling van CAV omvatten, met behulp van eerder vastgestelde protocollen. Frequenties van leukocytensubsets en expressieniveaus van activeringsmarkers, ontstekingsfactoren en adhesieproteïnen zijn continu variërend.

- Morfologische fenotypering van circulerende leukocyten, met behulp van DeepCell-technologie. Morfologische parameters zijn continue variabelen.

b) Klinische determinanten van de ontwikkeling van CAV: Routinematige klinische parameters met relevantie voor de ontwikkeling van CAV en de studiedoelstellingen zullen worden opgenomen in de studiedatabase. Deze parameters omvatten: leeftijd, geslacht, onderliggende hartaandoening, HTx-datum, ABO-bloedgroep en antilichamen, HLA-antilichamen / mismatch, episodes van heruitstoot, episodes van virale reactivatie en immuunstatus, immunosuppressie en cardiometabole determinanten (dyslipidemie, obesitas, dysglykemie, hypertensie).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De overleving op lange termijn van harttransplantatie (HTx) bij kinderen en volwassenen is vaak beperkt door cardiale allograft vasculopathie (CAV). CAV wordt veroorzaakt door monocyttaire en lymfocyttaire ontsteking van de intimale laag van de kransslagaders, wat resulteert in luminale vernauwing van de kransslagaders en uiteindelijk in cardiale ischemie. CAV is een belangrijke doodsoorzaak tien jaar na HTx en treft ongeveer 50% van adolescente en volwassen HTx-patiënten, met iets lagere aantallen bij jongere kinderen. Hier onderzoeken we of getrainde immuuniteit van circulerende monocyten geassocieerd is met de ontwikkeling van CAV. Getrainde immuuniteit wordt weerspiegeld door een hyperinflammatoir fenotype van de monocyten, veroorzaakt door herhaalde inflammatoire stimulatie die leidt tot pro-inflammatoire epigenetische veranderingen. Als getrainde immuuniteit inderdaad geassocieerd is met de

ontwikkeling van CAV, zou remming van getrainde immuniteit nieuwe wegen kunnen bieden om de ontwikkeling van CAV in de nabije toekomst te voorkomen.

Doel van het onderzoek

Primair 1) Vaststellen of HTx een getraind immuniteitsfenotype van circulerende mono-cyten induceert in pediatrische en volwassen HTx-patiënten, en in vergelijking met gezonde controles.

2) Onderzoeken of getrainde immuniteitsfenotypes in pediatrische en volwassen HTx-patiënten geassocieerd zijn met de ontwikkeling van cardiale allograft vasculopathie.

Secundair 1) De verschillen onderzoeken tussen kinderen en volwassenen in de aangeboren en adaptieve immuunfenotypes na HTx. 2) Verkennen van aangeboren en adaptieve immuunfenotypes geassocieerd met virale reactivaties, ontwikkeling van CAV en afstoting van het transplantaat.

Onderzoeksopzet

Observationeel.

Inschatting van belasting en risico

Last: Bemonstering van volbloed. Bemonstering wordt waar mogelijk gecombineerd met routinematige klinische bloedafname om de onderzoeksbelasting te verminderen.

a) Voor pediatrische proefpersonen wordt het totale volume aangepast aan het circulerende volume, in overeenstemming met internationale normen en EU-richtlijn nr. 536/2014 (2017). Vuistregel bij zieke kinderen: bloedafname voor onderzoek maximaal 3% van circulerend volume (2,5ml/kg) over een periode van 4 weken, naast klinische / routinematige bloedafname.

b) Voor primaire doelstelling 1 zullen 50 patiënten bloedafname ondergaan op 4 tijdstippen, meestal meer dan 4 weken uit elkaar. Bloedafname voor onderzoek maximaal 2,5ml/kg/timepunt voor kinderen (of 1,25ml/kg/timepunt indien minder dan 4 weken vanaf vorige bloedafname), en 40ml/timepunt voor adolescenten en volwassenen.

c) Voor primaire doelstelling 2 en de secundaire doelstellingen zullen patiënten en controles eenmalig bloed afnemen. Bloedafname maximaal 2,5 ml/kg voor kinderen en 40 ml voor adolescenten en volwassenen.

Risico's: toevoeging van extra buisjes aan routinematige bloedafname wordt als een minimaal risico beschouwd. Voordelen: geen persoonlijke voordelen voor deelnemers aan het onderzoek. Op groepsniveau kunnen de gegevens van deze studie nieuwe wegen openen om de ontwikkeling van CAV in de toekomst te voorkomen.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
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)

Patiëntengroepen:

- Kinderen en volwassenen die HTx ondergaan (Primaire doelstelling 1) of
- Pediatrische en volwassen HTx-patiënten 5-10 jaar na HTx of ≥ 10 jaar na HTx (Primaire doelstelling 2 en secundaire doelstellingen).

- Schriftelijke geïnformeerde toestemming.

Controlegroep:

- Gezonde adolescenten deelnemend aan de Whistler geboortecohortstudie.
- Schriftelijke geïnformeerde toestemming, inclusief overdracht van gegevens en bloedmonsters aan het Trained immunity in heart transplantation studieteam van het Erasmus MC.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Acute infectie (koorts $>38,5^{\circ}\text{C}$ en/of klinische infectiesymptomen).

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:	24-03-2025
Aantal proefpersonen:	200
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-07-2024

Soort: Eerste indiening
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	NL86533.078.24