

Tuberculine specifieke T-cel respons na intravesiculaire BCG-instillaties.

Gepubliceerd: 11-03-2010 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Patiënten met oppervlakkig blaascarcinoom worden gewoonlijk behandeld worden met BCG blaaspoelingen. De diagnose van complicaties hiervan (o.a. BCG-itis) is echter lastig te stellen. 1. inventariseren van de cellulaire specifieke (T-cel)...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Mycobacterium-infectieziekten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON35614

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Tuberculine specifieke T-cell respons na BCG-instillaties.

Aandoening

- Mycobacterium-infectieziekten
- Blaas- en blaashalsaandoeningen (excl. stenen)

Synoniemen aandoening

BCG-itis; infectie na blaaspoeling bij blaascarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Laboratorium voor Medische Microbiologie & Immunologie

Overige ondersteuning: geen financiering

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BCG-instillaties, BCG-tis, blaascarcinoom, Elispot PPD

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Ontwikkelen van een betrouwbare elispot op (T-)cellen uit blaasspoelsels.
- Validatie van elispot PPD op blaasspoelsels,
- Bepalen van voorspellende waarde Elispot PPD voor BCG-gerelateerde aandoeningen.

Secundaire uitkomstmaten

Aanvullende onderzoeksvragen:

Welk percentage van de patiënten dat blaasspoelingen ondergaat converteert van een systemisch negatieve reactie naar een positieve reactie op BCG antigenen.

In hoeverre correleert een lokale of eventuele systemische conversie met ziekteverschijnselen (BCG-itis)

In hoeverre wordt het aantal patiënten met een BCG-itis op basis van huidige diagnostiek onderschat en in welke mate draagt de Elispot-PPD bij aan het versneld identificeren van deze patiënten.

Wat is de voorspellende waarde van Elispot PPD voor het ontwikkelen van BCG therapie gerelateerde aandoeningen

Is er een correlatie tussen de lokale en/of systemische reactie en reductie van de lokale tumoractiviteit, m.a.w. voorspelt de reactie de oncologische outcome.? (mogelijk is onze studiepopulatie en follow up te klein/kort om hier een uitspraak over te kunnen doen).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een veel gebruikt middel in de behandeling van patiënten met een oppervlakkig blaascarcinoom is adjuvante immunomodulerende therapie met behulp van installaties van het Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccin in de blaas. Het BCG vaccin is gebaseerd op een levende afgezwakte bovine tuberculose stam en is beschikbaar sinds de jaren 20 van de vorige eeuw. Bijna de helft van de wereld bevolking krijgt het vaccin toegediend ter preventie van ernstige tuberculose infecties bij kinderen. Installatie van een suspensie met het BCG vaccin geeft een krachtige lokale cellulaire immuunrespons welke bewezen antitumor activiteit heeft. Patiënten met een oppervlakkig blaascarcinoom hebben een verbeterde prognose (20-40 % minder recidieven) sinds BCG spoelingen worden toegepast.

Complicaties gerelateerd aan BCG blaasspoelingen komen geregeld voor. Vaak optredende bijwerkingen zijn koorts (in 75% van de gevallen) en hematurie (in 24% van de gevallen). Een deel van deze bijwerkingen kan worden verklaard door een traumatische katheterisatie of een lokale immuunrespons. Aangezien het BCG vaccin een levend verzwakte stam betreft zijn infecties echter mogelijk. Bij blaascarcinoom patiënten behandeld met BCG komt dit in ongeveer in 5% van de gevallen voor. Deze infecties kunnen beperkt blijven tot de blaas of prostaat maar kunnen zich ook manifesteren elders in het lichaam zoals in de long of aorta. De kliniek van deze infecties is vaak weinig specifiek en kan zich bv alleen uiten als aanhoudende koorts, hierdoor staat een BCG-infectie of ontsteking na instillatie (BCG-itis) vaak in de differentiaal diagnose. In de literatuur bestaat controversie of de ernstige bijwerkingen van een BCG instillatie berusten op een allergische immuunrespons of op een daadwerkelijke infectie. Voor beiden is een lans te breken aangezien lang niet altijd het BCG vaccin kan worden aangetoond in het aangedane orgaan. Daar staat tegenover dat BCG moeilijk te kweken is en dat er voldoende casuïstiek is die aantoont dat het met enige regelmaat in het aangedane orgaan kan worden aangetoond. Deze infecties zijn vaak moeilijk te diagnostiseren maar vereisen echter krachtige en gerichte antimycobacteriële therapie.

De Elispot maakt gebruik van antigeen specifieke T-celherkenning na contact met (infectieus) agens. Ook het PPD-antigeen is te gebruiken in de elispot

techniek. Eerder hebben wij kunnen aantonen dat met het PPD niet alleen de cellulaire immuunrespons tegen TBC is aan te tonen maar ook tegen het BCG vaccin en tegen atypische mycobacteriën.

Doel van het onderzoek

Patiënten met oppervlakkig blaascarcinoom worden gewoonlijk behandeld worden met BCG blaaspoelingen.

De diagnose van complicaties hiervan (o.a. BCG-itis) is echter lastig te stellen.

1. inventariseren van de cellulaire specifieke (T-cel) immuunrespons in de blaas en in het bloed na intravesicale BCG-therapie. Getracht zal worden deze resultaten te relateren aan de klinische symptomen.
2. Het monitoren en vergelijken van de T-cel respons na BCG therapie bij patiënten met en zonder klinische aanwijzingen voor complicaties, zowel qua omvang als in de tijd.
3. Bepalen van de diagnostische en voorspellende waarde van het meten van de specifieke T-cel reactiviteit tegen PPD voor het al dan niet ontwikkelen van BCG-therapie gerelateerde klachten.

Onderzoeksopzet

In eerste instantie zal een pilot studie uitgevoerd worden om de toepasbaarheid van de Elispot PPD in urine en/of BCG-spoelsel te bepalen. Voor betrouwbare resultaten moeten er in deze materialen voldoende reactieve (BCG-specifieke) T-cellen aanwezig zijn. Daarnaast wordt zo informatie verkregen over de mate van celreactie op de behandeling. In aanvang zullen op deze wijze 25 patiëntenmaterialen worden getest. Bij de geïncubeerde patiënten wordt een blaaskatheter geplaatst en de urine afgetapt. De midstream urine wordt opgevangen voor onderzoek. Hierna wordt de lege blaas gevuld met 100 ml fysiologisch zout en wordt de blaasinhoud een aantal keren gespoeld, waarna het spoelvocht wordt opgevangen. Vervolgens vindt de BCG-instillatie plaats.

De tweede fase van het onderzoek zal bestaan uit het zorgvuldig analyseren van de PPD specifieke immuunrespons in aansluiting op de BCG spoelingen bij 50 personen. De verkregen onderzoeksdata zullen gerelateerd worden aan de gedocumenteerde klinische gegevens van het CRF. In deze fase van de studie hopen we zicht te krijgen op de basale PPD specifieke immuunrespons tegen BCG. Voorafgaand aan de BCG-spoelingen worden hiertoe op week 0, 1, 2, 3, 4, 5 en 6 bloed en blaasspoelsels van de patiënten geanalyseerd op de aanwezigheid van geactiveerde PPD specifieke T-cellen. Bij de controle cystoscopie op week 12 wordt ook bloed en blaasspoelsel afgenomen. Tijdens elk bezoek komt de patiënt met een gevulde blaas op de polikliniek van de urologie. Er wordt dan een blaaskatheter geplaatst en de urine afgetapt. De midstream urine wordt

opgevangen voor onderzoek. Hierna wordt de lege blaas gevuld met 100 ml fysiologisch zout en wordt de blaasinhoud een aantal keren gespoeld, waarna het spoelvocht wordt opgevangen. Vervolgens vindt de BCG-instillatie plaats. Plasma en urine worden ingevroren om in een later stadium eventueel interferon gamma concentraties te kunnen bepalen.

De derde fase van de studie zal bestaan uit het specifiek analyseren van patiënten die klachten krijgen die kunnen passen infectieuze complicaties van de BCG-instillaties. Patiënten worden gestratificeerd op basis van tabel 1. In principe zal de studie daarna gedurende ca. 2 jaar vervolgd worden. Om voldoende patiënten te includeren zal de studie vervolgens overschakelen op een multicenter studie waarbij naast patiënten uit het Diakonessenhuis ook patiënten uit het St. Antonius ziekenhuis worden geïncludeerd. Het streven is om ca. 20 patiënten te includeren met BCG-gerelateerde klachten. Bij patiënten die tussentijds klachten ontwikkelen o.b.v. de hieronder vermelde inclusie- en exclusiecriteria worden op dat moment onderzocht met behulp van een eerste elispot PPD op bloed, blaasspoeling en/of urine. Vervolgens wordt dit nog eens herhaald na 1, 2, 3, 4, 5, 6 en 12 weken. Op deze wijze wordt informatie verkregen over de ontwikkeling van de immuunrespons na BCG-therapie bij patiënten met BCG-gerelateerde complicaties. Bij patiënten met een verdenking op een BCG-itis zal verder de normale geldende diagnostische procedure worden gevolgd en waar nodig o.a. banale urinekweken worden ingezet.

Inschatting van belasting en risico

n.v.t.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Bosboomstraat 1
3582KE Utrecht
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Bosboomstraat 1
3582KE Utrecht
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)

Patienten met oppervlakkig blaascarcinoom die in aanmerking komen voor blaaspoelingen met BCG-vloeistof. Dit betreft patienten met hooggradig urotheelcelcarcinoom (G3), multipel PT1 urotheelcelcarcinoom, recidiverend urotheelcelcarcinoom ondanks intravesicale chemotherapie, CIS en ouder dan 18 jaar.;Inclusie criteria bij verdenking BCG-gerelateerde klachten: significante haematurie, aanhoudende koorts, onverklaarde infectie, rash, granulomateuze prostatitis, pneumonitis,

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

jonger dan 18 jaar

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-02-2010
Aantal proefpersonen:	100
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	NL28045.100.09