

Dynamiek van luchtwegkolonisatie in het eerste levensjaren: een vergelijking tussen zuigelingen/kinderen met cystic fibrosis en gezonde controles.

Gepubliceerd: 21-01-2011 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

De primaire hypothese is dat het nasopharyngeale kolonisatieproces vanaf de geboorte verschilt in kwaliteit en kwantiteit tussen zuigelingen met CF en gezonde controles. Daarbij zijn deze verschillen gerelateerd aan respiratoire morbiditeit bij...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39211

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Dynamiek van luchtwegkolonisatie bij jonge kinderen met CF.

Aandoening

- Overige aandoening
- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Luchtweginfecties

Synoniemen aandoening

bacteriele kolonisatie in kinderen met taaislijmziekte; proces van nestelen van bacterien in de luchtwegen van kinderen met taaislijmziekte

Aandoening

metagenomics, resistomics (feces, nasopharyngeal)

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: o.a. WKZ-onderzoeksfonds; verdere funding zal worden
aangevraagd bij oa. CF stichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cystic fibrosis, microbiomics, pathogens, resistomics

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

nasopharyngeale kolonisatie: kwaliteit en kwantiteit; trend over de eerste
levensjaren in relatie met respiratoire exacerbaties en antibiotica gebruik.

Secundaire uitkomstmaten

De mucosale respons in speeksel in relatie tot kolonisatie met pneumokokken en
vaccinatie in kinderen met CF.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De microbiële flora van de bovenste luchtwegen vormt een zeer divers ecologisch systeem, bestaande uit meer dan 400 bacteriesoorten en virussen. Er is een continue interactie tussen de flora zelf en de gastheer mucosa- en immuunsysteem. De balans in dit complexe ecologische systeem is belangrijk voor het voorkomen van luchtweg- en systemische infecties.

Microbiële kolonisatie van de bovenste luchtwegen begint kort na de geboorte en verandert geleidelijk in de eerste jaren van het leven; microbiele competitie en gastheerfactoren bepalen het microbiële profiel in gezonde zuigelingen. Zuigelingen met cystic fibrosis (CF) zijn vaak gekoloniseerd met *S. aureus* en *P. aeruginosa* en hebben een vergroot risico op (chronische) pulmonale infecties. Nasopharyngeale kolonisatieprofielen en veranderingen daarvan bij kinderen met CF in de eerste levensjaren zijn grotendeels onbekend. Hierdoor zijn eventuele mogelijkheden voor interventie onderbelicht. Inzicht in

afwijkende microbiële kolonisatie en eventuele vroegtijdige interventies in deze patiënten kunnen nieuwe mogelijkheden creëren om kolonisatie van bovenste luchtwegen en de daaropvolgende onderste luchtweginfecties te voorkomen. Om meer inzicht te verkrijgen in de microbiële flora, interacties en risico's voor de onderste luchtweginfecties bij jonge kinderen met CF, is het noodzakelijk om vanaf zo jong mogelijke leeftijd te beginnen om microbiële kolonisatie profielen te ontrafelen. Ook willen we de invloed van respiratoire virale infecties en het gebruik van antibiotica op deze microflora bestuderen. We willen daarnaast de correlatie tussen de respiratoire microflora en de ontwikkeling van antibioticaresistentie in respiratoire pathogenen bestuderen. Om een goede indruk te krijgen hoe dat verloopt willen we de ontwikkeling van het resistentiereservoir in het lichaam volgen, wat het beste zichtbaar is (praktisch en functioneel) in het darmmicrobioom. We willen uiteindelijk zoveel mogelijk de relatie tussen antibiotica type, dosis, dosis frequentie en de ontwikkeling van resistentie in de gastro intestinale flora bestuderen om in de toekomst antibiotica keuze te kunnen baseren op basis van resistentie patronen in de humane resistentiepool om zo resistentievorming in de luchtwegpathogenen en daarbij therapieresistentie te voorkomen.

Op grond van onze eerste conventionele kweekuitslagen, weten we dat op jonge leeftijd (0-18m) er hoge species-variabiliteit is, niet alleen in de controle groep maar ook in de CF groep. Uit de literatuur weten we dat leeftijd, maar ook ziekte (Cystic Fibrosis) en daarmee samengaan het verhoogde antibiotica-gebruik geassocieerd is met een afname in de diversiteit van het luchtweg-microbioom. De afname in diversiteit van het microbioom gaat bij CF patiënten gepaard met verslechtering van de longfunctie. We willen de relatie tussen leeftijd, ziekte en diversiteit onderzoeken in een follow-up studie, verlenging van drSNUIT onderzoek (leeftijd 18m-5 jaar). Van gezonde kinderen weten we dat de diversiteit van het microbioom in de loop van de kinderleeftijd stabiliseert. We verwachten dat in de CF groep, door ziekte en daaraan gerelateerd verhoogt antibioticagebruik, eerder een afname in diversiteit optreedt dan in de controle groep.

Tevens zijn we in deze patiënten groep, geïnteresseerd in de mucosale immuun respons (in speeksel) tegen de meest bekende bacteriële verwekkers van luchtweginfecties bij jonge kinderen, de pneumokok. Kinderen met CF worden net als gezonde kinderen volgens het Rijksvaccinatie Programma standaard gevaccineerd tegen pneumokokken. In deze jonge patiëntengroep is de immunogeniciteit van dit vaccin echter nog niet bestudeerd, terwijl er wel aanwijzingen zijn dat in deze groep patiënten de immuun respons tegen deze bacterie verzwakt is. Onlangs hebben we binnen onze groep aangetoond hebben dat we zeer goed antistoffen (IgG en IgA) kunnen meten tegen pneumokokken in speeksel en dat deze mucosale IgG titers een goede afspiegeling zijn van serum IgG titers. Het meten van een antistof respons in speeksel is zo een eenvoudige en weinig invasieve manier om inzicht te krijgen in de immunogeniciteit van het vaccin in deze high risk groep. Tevens kunnen we zo kijken naar het effect van natuurlijke boosting van de antistofrespons door aanwezigheid van pneumokokken

in de neus en keel bij kinderen. Daarnaast zijn we geïnteresseerd of door CF, bijv. door de aanwezigheid van slijm in de bovenste luchtwegen, nasopharyngeale kolonisatie leidt tot een verlaagde lokale IgA produktie tegen pathogenen als pneumokokken.

In het huidige studieprotocol van het Dr. SNUIT onderzoek wordt op de leeftijd van 3, 6 en 12 maanden speeksel verzameld. Gedurende de verlenging van het Dr. SNUIT onderzoek willen we ten tijde van een van de geplande bezoeken een keer per jaar een portie verzamelen. We weten namelijk dat het lokale afweersysteem (speeksel) ons waardevollere informatie vertrekt over species-specifieke afweer dan het systemische immuunsysteem (serum). We zien dat bij sommige kinderen bepaalde micro-organismen lang aanwezig blijven in de nasopharynx en andere maar kortdurend. Het is interessant om deze kolonisatie gegevens te correleren aan species-specifieke antistoffen. Denk daarbij aan een van de belangrijke CF-pathogenen, *Pseudomonas aeruginosa*.

Doel van het onderzoek

De primaire hypothese is dat het nasopharyngeale kolonisatieproces vanaf de geboorte verschilt in kwaliteit en kwantiteit tussen zuigelingen met CF en gezonde controles. Daarbij zijn deze verschillen gerelateerd aan respiratoire morbiditeit bij patienten met CF.

De volgende onderzoeksvragen zullen worden beantwoord:

1. Wat is het algemene nasopharyngeale en gastro-intestinale microbiele kolonisatieprofiel vlak na de geboorte in gezonde kinderen en kinderen met CF en hoe veranderen deze profielen in de tijd gedurende de eerste levensjaren?
2. Worden klinische respiratoire exacerbaties (verslechtering van de longfunctie) voorafgegaan door veranderingen in kwaliteit of kwantiteit van het nasopharyngeale en gastro-intestinale microbiele profiel?
3. Wat zijn de kolonisatieverschillen voor en nadat *P. aeruginosa*, het belangrijkste pathogeen in CF, in de luchtwegen verschijnt?
- 4a. Wat zijn de kenmerkende eigenschappen en de ontwikkeling van het gastro-intestinaal resistoom in verloop van de tijd in jonge kinderen met CF (vs. Controles) onderzoeken
- 4b. Wat is effect van profylactische antibiotica (macroliden) op het respiratoir en gastro-intestinaal microbiom, in relatie tot de beschermende flora en het herstel ervan.
- 4c. Wat is het effect van antibiotica (in therapeutische dosering) op de selectie en ontwikkeling van resistentie in respiratoire pathogenen in relatie tot het gastro-intestinaal resistoom.
- 4d. Wat is de rol van virale infectie op het respiratori microbiom, dit in relatie tot de beschermende flora en het herstel van deze flora.

5. Wat is de mucosale respons in speeksel in relatie tot kolonisatie met pneumokokken en vaccinatie in kinderen met CF?
6. Is de diversiteit van de samenstelling van bacterieën in de nasopharynx omgekeerd evenredig gecorreleerd met leeftijd, antibiotica gebruik en CF genotype?
7. Wat is de impact van (re)kolonisatie op species-specifieke locale antistof responses?

Onderzoeksopzet

Deze explorerende studie heeft als doel het identificeren van het sequentiele nasopharyngeale en gastro-intestinale kolonisatieprofielen in de eerste levensjaren van 20 kinderen met CF (geïdentificeerd mbv de hielprikscreening, diagnose bevestigd door DNA-onderzoek en/of zweetest) en 45 op leeftijd-en sexe gematchte controles.

Nasopharyngeale watten zullen maandelijks en bij klachten bij alle kinderen worden afgenomen (vrijwillig 1 maand na klachten), door een onderzoeker of door ouders zelf. Daarnaast zal telkens als er een neus-keelwat afgenomen wordt ook een portie ontlasting bewaard worden door ouders. Speeksel wordt tijdens de reguliere huisbezoeken op M3, M6 en M12 verzameld.

In het follow-up deel:

in de controle groep willen we 2x per jaar een vragenlijst, neus-keelwat, feces en 1x per jaar speeksel te verzamelen.

In de CF groep zullen we restmateriaal van de luchtwegsamples verzamelen, dat 3 maandelijks worden afgenomen. Het afnemen van een vragenlijst en het verzamelen van een portie feces zal elke 3 maanden gebeuren en speeksel zal 1x per jaar verzameld worden. In beide groepen tot de leeftijd van 5 jaar.

Om verschillen en veranderingen in de microbiele flora te bepalen wordt high-throughput pyrosequencing gebruikt om 3-maandelijkse samples te analyseren. Daarnaast zullen alle nasopharynx samples worden geanalyseerd mbv bacteriele kweken en virale multiplex PCR's.

Afhankelijk van de uitkomsten van de pyrosequencing resultaten kunnen nasopharyngeal bacteriele flora CHIPS en/of een multiplex PCR worden ontwikkeld om de overblijvende samples te analyseren en hiermee het kolonisatieproces in relatie tot ziekte en luchtwegklachten op individuele basis te bepalen.

Inschatting van belasting en risico

Zeer weinig risico, extra belasting t.o.v. standaard diagnostisch CF protocol weinig. Nasopharynxwatten kunnen bij jonge kinderen makkelijk worden afgenomen. Speeksel en feces verzamelen geeft geen belasting.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3508 AB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3508 AB
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. diagnose cystic fibrosis aangetoond dmv positieve zweettest en DNA-analyse
2. leeftijd < 3 maanden ttv inclusie
3. informed consent van ouders

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. naast CF andere onderliggende ziekte of prematuriteit (< 36 weken)

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 gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-03-2011
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-09-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	NL32268.041.10