

Wederkerende luchtweginfecties in ouderen: van een fenotypische en immunologische typering naar een mechanistische verklaring voor een potentiële primaire immuundeficientie (PID).

Gepubliceerd: 04-05-2015 Laatste bijgewerkt: 10-08-2024

Het doel van het voorliggende project is om in oudere patiënten met recidiverende luchtweginfecties milde PID te benoemen die deze patiënten onderscheiden van mensen met een normaal verouderend innate en adaptief immuunsysteem. Normale...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42241

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Wederkerende luchtweginfecties in ouderen.

Aandoening

- Immuunstelselaandoeningen, congenitaal
- Bacteriële infectieziekten
- Luchtweginfecties

Synoniemen aandoening

humorale deficientie; antilichaam productie stoornis

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Baxter, European Society for Immunodeficiencies

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Antilichaam deficiëntie syndroom, Ouderen, Primaire immuundeficiëntie, Wederkerende luchtweg infectie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Innate immuunsysteem

1. integriteit NADPH-oxidase pathway in granulocyten, gebruik makend van de DHR123 assay.
2. cytokine productie (IL-1 β , IL-10, IL-12p40, IL-18, TNF, IFN- α , IFN- γ and IFN- β) in volbloed gestimuleerd met TLR liganden (+/- IFN- γ) door middel van Bioplex assays (Luminex).
3. complement activatie (klassiek, alternatief en MBL pathways) met behulp van Sandwich Elisa.

Analyses van B cel subsets en functie:

1. baseline gammaglobuline niveau's en subgroup analyse.
2. totaal aantal en percentage van totaal aantal B cellen (CD19+), naïve B cellen (IgG-IgA-/CD27-), IgM memory B cellen (IgG-IgA-/CD27+), switch memory B cellen (IgG+IgA+CD27+), transitionele B cellen (CD21+) en B1a cellen (IgM+CD20+CD27+CD43+CD5+/-) met behulp van 16-color FACS in PBMCs.

Vervolgens, afhankelijk van de afwijkende B cell subset:

- a. gen-expressie in een subset van B cellen met microarray technieken.
 - b. Somatische Hypermutatie in B cellen met de IGH somatic hypermutation assay.
 - c. oppervlakte expressie van receptoren voor BAFF en APRIL (BAFF-R, BCMA, TACI), B7/PD-L1 en CD40 op B cellen met flowcytometry, en B cel proliferatie na stimulatie met BAFF en anti-human IgM.
 - d. antilichaam responsen na stimulatie van B cellen met pneumococci van serotype 3 en 4 met en zonder covalente binding aan C3, in de aanwezigheid van CD40L en IL-10 (ELISA).
3. hoeveelheid KREC*s met real-time qPCR.
 4. antilichaam responsen op PnPs antigenen na vaccinatie met 23-valent Pneumovax door middel van multiplexed bead assay (Luminex), een maand en een jaar na vaccinatie.
 5. antilichaam responsen op vaccinatie met geconjugeerd Prevenar (in vervolg op Pneumovax23).

Analysen van T cel subsets en functie:

1. aantallen van verscheidene lymphocyte subsets, zoals naïve CD4+/CD8+ T cells (CD45RA+), memory CD4+/CD8+ T cellen (CD45RO+), en effector T cellen (CD8+CD28-). Binnen de CD4+ populatie: Th1, Th2, Th17, FOXP3+T-reg (CD4+CD25+), met 16-color FACS.
2. T-cel proliferatie in reactie op PHA, PMA/ionomycin, hoge dosis anti-CD3 en heat killed pneumococci/PnPs antigenen.
3. hoeveelheid TREC*s met real-time qPCR.

4. cytokine productie (IL-6, TNF, IL-4, IL-10, IFN- γ , IL-12, IL-17 and IL-2) in

PBMC*s gestimuleerd met PHA, PMA/ionomycin, hoge dosis anti-CD3 en heat killed pneumococci, met de Bioplex assays (Luminex).

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Primaire immuundeficienties (PID) worden over het algemeen beschouwd als kinderziekten en behandeld door de kinderarts. We zijn dan ook redelijk goed op de hoogte van de indicaties voor diagnose en behandeling van dergelijke ziekten bij kinderen. We weten ook dat het immuunsysteem verzwakt op oudere leeftijd, een proces dat wij kennen als 'immunosenescence'. Bovendien zijn in oudere mensen allerlei ontstekingsprocessen in verhoogde staat van activatie, de zogenaamde 'inflammaging'. Het gecombineerde effect van deze twee processen is een hogere incidentie van infecties in senioren. Toch weten we nog onvoldoende van die infecties als zij bij herhaling voorkomen in dezelfde individuen, en dat geldt in nog sterkere mate voor onze kennis van de rol van het menselijke immuun systeem bij de afweer tegen deze infecties. In ons academisch medisch centrum hebben wij in vier jaar tijd 22 oudere patiënten (mediane leeftijd 57 jaar) geïdentificeerd met een op latere leeftijd ontstaan probleem van terugkerende luchtweg infecties. Vijfenveertig procent van deze patiënten reageerde slecht op ongeconjugeerde pneumococcal polysaccharide (PnPs) antigenen (vaccinatie met Pneumovax23). Deze patiënten produceerden te weinig specifieke antilichamen ondanks de normale aanwezigheid van IgG. Waarschijnlijk vormen 'immunosenescence' en 'inflammaging' onvoldoende verklaring voor deze recidiverende luchtweginfecties en kunnen de milde en tot dusverre verborgen afwijkingen in het immuunsysteem in deze oudere patiënten worden gezien als een PID.

Wij denken:

- 1) dat sommige ouderen met recidiverende luchtweginfecties milde aangeboren stoornissen hebben in het immuunsysteem (PID).
- 2) dat de gebrekkige reactie op PnPs antigenen in een groot deel van deze ouderen het gevolg is van een intrinsiek probleem in de B cel of van een regressie in T cel onafhankelijke co-stimulatie van B cellen met een slechte antilichaam productie tot gevolg.
- 3) dat PID in oudere patiënten met recidiverende luchtweginfecties maar met een

normale reactie op Pneumovax23 wordt veroorzaakt door een ander, nog onbekend mechanisme.

Doel van het onderzoek

Het doel van het voorliggende project is om in oudere patiënten met recidiverende luchtweginfecties milde PID te benoemen die deze patiënten onderscheiden van mensen met een normaal verouderend innate en adaptief immuunsysteem. Normale immunosenescence bestaat onder andere uit de opeenhoping van slecht functionerende neutrofielen (innate immuunsysteem) en een verminderde B cel response door een veranderende functie en samenstelling van de T cel populatie (adaptieve immuunsysteem). Een typisch voorbeeld van zo'n milde PID is Mannose Bindend Lectine (MBL) deficiëntie. In onze pilot studie naar patiënten met recidiverende luchtweginfectie door onvoldoende reactie op polysaccharide antigenen was een onverwacht groot deel van de patiënten (40% in tegenstelling tot 5% in de normale populatie) compleet MBL deficiënt.

Doelen

- I. Beschrijving van het klinisch beloop van recidiverende luchtweginfecties in oudere patiënten.
- II. Bepalen van immuunresponsen, zowel innate als adaptief, in deze patiënten.
- III. Bepalen van T cel onafhankelijke, B cel specifieke eigenschappen in patiënten met recidiverende luchtweginfecties en onvoldoende reactie op polysaccharide antigenen.

Onderzoeksopzet

Om het fenotype van oudere patiënten met recidiverende luchtweginfecties te beschrijven en de immunologische assays te kunnen doen, zullen wij patiënten werven op de polikliniek 'immunodeficienties' van onze twee academische centra (LUMC en Erasmus Medisch Centrum). Wij hopen elk 30 patiënten te kunnen includeren (totaal 60 patiënten). We zullen in het bloed van alle patiënten zowel innate als adaptieve immuunfuncties bepalen. De controle groep zal bestaan uit 60 geslacht- en leeftijd-gematchete senioren uit het bevolkingsregister. Mensen met recidiverende luchtweginfecties of bekende immunodeficientie zullen van deelname worden uitgesloten. Ook zullen wij, in samenwerking met de afdeling ouderengeneeskunde van het LUMC, 10 zeer oude (90+) gezonde individuen van de Leiden Longevity study analyseren als specifieke controle groep. Bovendien zullen wij van alle patienten DNA isoleren voor toekomstige genetische studies naar de associatie tussen recidiverende luchtweginfecties en genetische variaties in genen coderend voor 'pattern recognition receptoren, en andere eiwitten die betrokken zijn in de herkenning van luchtweg pathogenen (bijvoorbeeld TLR1-4/6-9, NOD1, MDA5, MYD88, TIRAP, TICAM1/2) of geassocieerd zijn met CF en CVID (CFTR, CARD11, TACI and POU2AF1). In de huidige setting zijn de patientenaantallen overduidelijk ontoereikend voor een dergelijke studieopzet. Van alle patiënten en controles zullen wij

'informed consent' vragen.

Wij zullen een vragenlijst afnemen om de frequentie en het beloop van de luchtweginfecties en mogelijk andere aandoeningen in deze 60 patiënten te kunnen beschrijven. Ook zullen wij bij iedere patiënt een vena punctie verrichten en verschillende immunologische testen uitvoeren op het verkregen bloed.

Inschatting van belasting en risico

De belasting en risico's van deelname aan deze studie zijn klein, en beperkt tot een gecompliceerde venapunctie. Daarentegen zal de oudere patiëntengroep met recidiverende luchtweginfecties als zodanig profiteren van de studie wanneer de uitkomsten hun behandelend artsen zullen helpen patiënten te identificeren met een meer dan normaal verhoogd risico op dergelijke infecties, gebaseerd op de specifieke opmaak van hun immuusysteem. Deze patiënten zouden dan in aanmerking kunnen komen voor een stringenter antibiotica beleid of voor behandeling met IVIG.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
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)

- > 45 jaar

EN

- twee of meer gedocumenteerde invasieve bacteriele of virale sino-, en/of pulmonaire infecties in het voorafgaande jaar

EN/OF

- een atypische micro-organisme, een atypisch beloop of een verlate response of vroege terugkeer van de infectie na antibiotische behandeling

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- secundaire immuundeficientie (bijvoorbeeld HIV, immuunsuppressiva, maligniteit)

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 21-05-2015
Aantal proefpersonen: 60
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-05-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-05-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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

CCMO

ID

NL52171.058.15