

MeninGene Terugkomstudie, substudie van de MeninGene studie

Gepubliceerd: 30-07-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

1. Meer inzicht krijgen in de specifieke inflammatoire reactie die optreedt na interactie tussen de gastheer en verwekker van bacteriële meningitis 2. Het bestuderen van genexpressie van risicogenen na het activeren van het immuunsysteem. 3. Het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Bacteriële infectieziekten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON42352

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MeninGene Terugkomstudie

Aandoening

- Bacteriële infectieziekten
- Centraal zenuwstelsel infecties en ontstekingen

Synoniemen aandoening

bacteriële hersenvliesontsteking, bacteriële meningitis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: NWO Vidi beurs. D. van de Beek; Veni beurs M.C. Brouwer, ERC starting grant D. van de Beek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Follow-up, Genexpressie, Meningitis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Activiteit van het immuunsysteem (basale meting en na stimulatie)
- Cognitief functioneren

Secundaire uitkomstmaten

- Kwaliteit van leven
- Kwaliteit van slaap
- Anti-neuronale en pneumokokken antistoffen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bacteriële meningitis is een levensbedreigende ziekte. De incidentie is 2-5 per 100.000 personen per jaar in ontwikkelde landen en in ontwikkelingslanden is het probleem van deze ziekte nog 10 maal groter. De 70% van de gevallen wordt bacteriële meningitis veroorzaakt door de *Streptococcus pneumoniae*. Ondanks adequate behandeling met antibiotica en dexamethason is de mortaliteit en morbiditeit nog steeds hoog. Met name bij pneumokokkenmeningitis is de sterfte aanzienlijk (26%).

PBMC en volbloed stimulatie

Bacteriële meningitis is een complex ziektebeeld waarbij de uitkomst deels wordt beïnvloed door eigenschappen van de ziekteverwekker en deels door de immuunrespons van de gastheer. Genetische polymorfismen zijn belangrijke determinanten voor het ontstaan van specifieke complicaties bij bacteriële meningitis. In 2006 is een landelijke prospectieve genetische associatie studie gestart, die sinds 2013 bekend staat als de MeninGene studie. In deze studie zijn verscheidene risicogenen geïdentificeerd die de gevoeligheid en het beloop van bacteriële meningitis beïnvloeden. Verdere opheldering van de functionaliteit van deze genetische variaties is nodig om de pathogenese en interindividuele verschillen in het ziektebeloop van bacteriële meningitis

beter te begrijpen. In de MeninGene Terugkomstudie wordt de functionaliteit van genetische variaties onderzocht door perifeer bloed mononucleaire cellen (PBMCs) en volbloed te stimuleren met bacteriën en bacteriebestanddelen. De activatie van de immuunrespons wordt geanalyseerd aan de hand van de cytokineproductie en de mRNA expressie.

Wij verwachten verschillen te vinden in de immuunrespons van overlevenden van bacteriële meningitis met verschillende genetische profielen. Ook worden verschillen in immuun systeem activatie onderzocht tussen patiënten en controlepersonen. Het bepalen van verschillen in immuun activatie zal meer inzicht geven in de pathofysiologie van bacteriële meningitis en geeft nieuwe aanknopingspunten voor preventie en therapie.

Lange termijn effecten

Overlevenden van bacteriële meningitis kampen vaak met neurologische en neuropsychologische restverschijnselen. Zelfs bij patiënten die een goede klinische uitkomst hebben, komen bij één derde van de patiënten met pneumokokken en meningokokkenmeningitis cognitieve beperkingen voor. De aangedane cognitieve domeinen verschillen vaak tussen studies, maar gepoolde data laat zien dat de meeste cognitieve achteruitgang gepaard gaat met afname van cognitieve snelheid. Ondanks bezorgdheid over de mogelijke schadelijke effecten van aanvullende behandeling met dexamethason, hebben studies geen relatie kunnen aantonen tussen dexamethason behandeling en cognitieve beperkingen. Tegenwoordig is dexamethason de standaard therapie voor volwassenen met bacteriële meningitis en het evalueren van lange termijn effecten op cognitief functioneren blijft daarom belangrijk.

Een andere veelvoorkomende klacht die op de lange termijn wordt aangegeven door patiënten die bacteriële meningitis hebben doorgemaakt is een verstoorde slaap. 58 % van de patiënten geeft aan minder goed te kunnen slapen, maar pathofysiologisch zijn hier nog geen verklaringen voor gevonden. Een mogelijk is dat de ontsteking cerebrale structurele afwijkingen veroorzaakt, die van invloed zijn op de slaap. Tot dusver is de mate en frequentie van slaapstoornissen nog niet onderzocht in grote groepen patiënten. In deze studie willen we bij patiënten en controles de kwaliteit van slaap en eventuele daarmee samenhangende depressieve stoornissen onderzoeken.

Adaptieve immuun systeem

Het aangeboren immuun systeem speelt een belangrijke rol bij bacteriële meningitis, maar de rol van het adaptieve immuun systeem is nog onduidelijk. In deze studie zal de genexpressie van B cellen van de overlevenden van bacteriële meningitis worden onderzocht. De verwachting is dat de unieke eigenschappen van geheugencellen inzicht zullen geven in de functie van het adaptieve afweersysteem. Daarnaast zullen pneumokokken en anti-neurale antistoffen worden bepaald om te onderzoeken of een adequate immuunrespons heeft plaatsgevonden en patiënten op lange termijn beschermd zijn voor pneumokokkeninfecties.

Doel van het onderzoek

1. Meer inzicht krijgen in de specifieke inflammatoire reactie die optreedt na interactie tussen de gastheer en verwekker van bacteriële meningitis
2. Het bestuderen van genexpressie van risicogenen na het activeren van het immuunsysteem.
3. Het bepalen van verschillen in genexpressie tussen patiënten en gezonde controlepersonen na het activeren van het immuunsysteem.
4. Het in kaart brengen van de lange termijn gevolgen van het doormaken van bacteriële meningitis voor de kwaliteit van leven, kwaliteit van slaap en cognitief functioneren .
5. De rol van het adaptieve immuunsysteem bij bacteriële meningitis onderzoeken door het meten van antistoffen en B cel expressie.

Onderzoeksopzet

In de MeninGene studie zijn genetische variaties geïdentificeerd die van invloed zijn op de gevoeligheid en het ziektebeloop van bacteriële meningitis. In deze substudie wordt het effect op de immuunrespons van de genetische variaties onderzocht door middel van stimulatie experimenten. Daarnaast wordt bloed afgenomen om de baseline activiteit van het immuunsysteem te bepalen (cytokine, chemokine, complement en antistoffen bepalingen). Na de bloedafname zullen patiënten een neurologisch onderzoek ondergaan en patiënten en controlepersonen vragenlijsten invullen en neuropsychologisch onderzocht worden.

Inschatting van belasting en risico

Bij iedere deelnemer wordt eenmalig maximaal 100 cc bloed afgenomen. Het risico van een venapunctie is verwaarloosbaar. Het invullen van de vragenlijsten kost ongeveer 30 minuten en de beoordeling van het cognitief functioneren wordt gedaan met een één uur durende digitale test.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
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)

Volwassen overlevers van buiten het ziekenhuis opgelopen bacteriële meningitis die:

1. Hebben geparticipeerd in de DBMS II studie of de MeninGene studie
 2. Toestemming hebben gegeven om benaderd te worden voor nieuwe onderzoeksprojecten;
- Controlepersonen die:
1. Hebben geparticipeerd in de DBMS II studie of de MeninGene studie
 2. Toestemming hebben gegeven om benaderd te worden voor nieuwe onderzoeksprojecten

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten en controlepersonen die:

Een bacteriële meningitis episode in de 6 maanden voorafgaand aan deelname hebben doorgemaakt

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:	08-10-2015
Aantal proefpersonen:	300
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-07-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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

NL54045.018.15