

De rol van persisterende gastro-intestinale virusinfecties in de ontwikkeling van enteropathie in kinderen met Common Variable Immunodeficiency en secundaire immuundeficienties

Gepubliceerd: 12-05-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Het beschrijven van de prevalentie van enteropathogene virussen in kinderen met primaire (CVID en CVID-like disease) en secundaire immuundeficienties (peri-SCT) en een mogelijke relatie tussen deze prevalentie en de ontwikkeling van auto-/allo-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmselinfecties
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON39272

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Chronische maagdarmsvirussen in immuungecompromitteerde kinderen

Aandoening

- Maagdarmselinfecties
- Immunodeficiëntiesyndromen

Synoniemen aandoening

primaire immuundeficientie; aangeboren ziekte van het afweersysteem

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: auto-immuniteit, CVID, maagdarmvirussen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Prevalentie van dragerschap van enteropathogene virussen in CVID(-like disease) en SCT patienten
2. Associatie tussen dragerschap en ontwikkeling auto-/allo-immuun enteropathie

Secundaire uitkomstmaten

1. Prevalentie van symptomatische en asymptomatische enteropathogene virusinfecties in CVID(-like disease)
2. Mits er virussen worden gevonden: bepaling van
 - a. De duur van de infectie
 - b. Specificatie van het pathogeen
 - c. Associatie tussen pathogeen en klinisch beeld van de patiënt
3. Het exploreren van mogelijke verschillen in prevalentie tussen kinderen met CVID, *CVID-like disease* en gezonde controles

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Common Variable Immunodeficiency (CVID) is onvolledig opgehelderd afweerdefect

dat gekenmerkt wordt door een verstoorde B-lymfocyt functie, waardoor patiënten onder andere regelmatig last hebben van parasitaire en virale maagdarminfecties. Het is bekend dat patiënten met een humoraal afweerdefect voor wat betreft eliminatie antigen-afhankelijke virussen jarenlang met zich mee kunnen dragen.

Een deel van de CVID-patiënten heeft bovendien een duidelijk verstoorde regulatie van immuunresponsen, zich uitend in chronische inflammatie en/of auto-immuniteit, zoals auto-immuun enteropathie. Recente klinische bevindingen in patiënten met CVID en ziekten die daar sterk op lijken ('CVID-like disease') suggereren dat chronisch dragerschap van enteropathogene virussen kan bijdragen aan de ontwikkeling van auto-immuun enteropathie in CVID(-like disease).

Analoog aan deze veronderstelling blijken kinderen met secundaire immuundeficiëntie ten gevolge van een stamceltransplantatie, risico te lopen op de ontwikkeling van een allo-immuun enteropathie, ofwel enterale Graft versus Host Disease. Mede gesterkt door de bevindingen dat human herpes virus 6 in plasma een verhoogd risico op pulmonale GVHD geeft, wordt nu verondersteld dat chronisch dragerschap van gastrointestinale virussen geassocieerd is met allo-immuun enteropathie in SCT-patiënten.

Doel van het onderzoek

Het beschrijven van de prevalentie van enteropathogene virussen in kinderen met primaire (CVID en CVID-like disease) en secundaire immuundeficiënties (peri-SCT) en een mogelijke relatie tussen deze prevalentie en de ontwikkeling van auto-/allo-immuun enteropathie.

Onderzoeksopzet

Follow-up studie van een groep van CVID en CVID-like disease patiënten van 4 t/m 18 jaar, SCT-patiënten van 0 t/m 17 en een gezonde controlegroep, waarbij tenminste tweemaal en ten hoogste vijfmaal een klachtenanamnese en afname van twee faecesmonsters plaatsvindt (na 3-6-12-18/24 maanden, follow-up duur maximaal 2 jaar).

De faecesmonsters worden met behulp van RT-PCR onderzocht op de aanwezigheid van een aantal enteropathogene virussen, te weten adeno-, rota-, entero-, noro-, parecho-, astro- en sapovirus. Tevens wordt calproteïne in de faeces bepaald, een parameter die ook in de reguliere klinische zorg gebruikt wordt om de mate van eiwitverlies via de darm te bepalen. Bij positiviteit wordt aan de hand van vervolgonderzoek bepaald of er sprake is van chronisch dragerschap en dit wordt gecorreleerd aan gastrointestinale klachten, welke uit de vragenlijsten gehaald kunnen worden (NB: SCT-patiënten vullen geen vragenlijsten in). Informatie over het optreden van auto-/allo-immuun enteropathie wordt uit het medisch dossier gehaald en gecorreleerd aan de vooraf genoemde gegevens. Bij patiënten die chronisch drager blijken te zijn van virus(sen) in het maagdarmkanaal, wordt een correlatie gemaakt met huidige klachten (uit anamnese en vragenlijst, die sowieso al in het kader van

klinische zorg van deze patienten wordt afgenomen), en eiwitverlies via de darm middels calprotectine. Patienten met veel maag darm symptomen zullen op de normale klinische wijze begeleid worden (hetgeen wil zeggen: routine evaluatie voor het bestaan van infectieuze dan wel immunologische origine).

De follow up studie verloopt iets anders bij de SCT patienten. Ten eerste hoeven zij geen vragenlijsten bij te houden, daar het al bekend is dat deze patientengroep veel klachten heeft. Gedurende de SCT opname wordt al wekelijks protocollair faeces ingezameld; hieraan kunnen de calprotectine bepaling en nog ontbrekende virus PCRs eenvoudig worden toegevoegd. De enige extra faecesinzameling die voor dit onderzoek noodzakelijk is, is 12 en 24 weken na SCT.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn geen risico's verbonden aan deelname aan deze studie. De belasting is minimaal: slechts 30 minuten in 2 jaar tijd en er zijn geen invasieve procedures. Aan de andere kant zijn er voor de patienten ook geen directe voordelen te noemen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6 KC 03.063.0
Utrecht 3508 AB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6 KC 03.063.0
Utrecht 3508 AB
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)

CVID groep: patiënten die voldoen aan de ESID criteria:

Normale of bijna normale aantallen B-lymfocyten

Verstoorde productie van specifieke antilichamen na immunisatie (<4-voudige toename op de uitgangswaarde van de titer na vaccinatie met een polysaccharide vaccin).

Lage (<-2SD) serum spiegels immunoglobulines. ;CVID-like disease groep: patiënten die niet voldoen aan de ESID criteria, maar een vergelijkbaar ziektebeeld vertonen:

Tenminste één van de serum immunoglobuline spiegels (IgA, IgM, IgG+subklassen) is verlaagd (<-2SD), danwel is er sprake van onvoldoende specifieke antistofsynthese na vaccinaties (<4-voudige toename op de uitgangswaarde van de titer na vaccinatie met een polysaccharide vaccin).

Het terugkerend optreden van infecties, waarvoor tenminste 6 maanden is behandeld met subcutane/intraveneuze immunoglobuline substitutie therapie.

Gezonde controlegroep: leeftijd 4-18 jaar

SCT patiënten: kinderen van 0 t/m 17 jaar welke in het WKZ een stamceltransplantatie ondergaan ter behandeling van een onderliggend lijden zoals een maligniteit of aangeboren metabole stapelingsziekte (b.v. Morbus Hurler)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Alle patientengroepen: een aangetoonde danwel sterke verdenking op een primaire immuundeficientie anders dan CVID, bijvoorbeeld X-linked agammaglobulinemie (XLA) of hyper-IgM syndroom (HIGM).

Gezonde controles en SCT patiënten: immuunstoornissen, pre-existente maagdarmziekten (b.v. Morbus Crohn, coeliakie, colitis ulcerosa)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder 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:	18-04-2010
Aantal proefpersonen:	155
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-12-2013
Soort:	Amendement

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	NL25746.041.08