

de effecten van intra uteriene blootstelling aan Tumor Necrosis Factor alpha blokkers op de ontwikkeling van het immuunsysteem bij kinderen

Gepubliceerd: 22-02-2018 Laatste bijgewerkt: 20-06-2025

Om het effect van TNF α remmers op de ontwikkeling van het adaptieve en aangeboren immuunsysteem te beoordelen zullen kinderen die blootgesteld zijn aan TNF α remmers (met of zonder andere immunosuppressieve geneesmiddelen) vergeleken worden met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54516

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PETIT studie

Aandoening

- Immuunstoornissen NEG
- Neonatale en perinatale aandoeningen

Synoniemen aandoening

immuun-deficientie na intra uteriene blootstelling aan TNF alpha blokkers; afweerstoornissen na gebruik van afweerremmende medicijnen tijdens de zwangerschap

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: HagaZiekenhuis

Overige ondersteuning: deel van het onderzoek valt binnen reguliere follow up; waarvoor geen extra financiering nodig is; voor overig onderzoek subsidie van Dr CJ Vaillant fonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: immuunsysteem, kind, tumor necrosis factor alpha blokkers, zwangerschap

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

vergelijking tussen kinderen die intra uterinen zijn blootgesteld aan TNF α

remmers (met of zonder andere immunosuppressieve geneesmiddelen) en kinderen die blootgesteld zijn aan immunosuppressieve geneesmiddelen (maar geen TNF α remmers) met betrekking tot

1) immunologische veranderingen in relatie tot TNF α concentratie

(immunofenotypering van T en B cellen (in het bijzonder memory B cellen) en optreden van hypogammaglobulinemie)

2) frequentie van infecties

Secundaire uitkomstmaten

1) vergelijking tussen kinderen die intra uterinen zijn blootgesteld aan TNF

remmers met zonder andere immuunsuppressiva en kinderen die zijn blootgesteld

aan andere immuunsuppressiva dan TNF remmers met betrekking tot andere

immunologische markers (immunoglobulinen, optreden van hypogammaglobulinaemie bij geboorte, 2 en 5 maanden, vaccinatierespons, proteomics)

vergelijking tussen kinderen die intra uterinen zijn blootgesteld aan TNF α

remmers met zonder andere immuunsuppressiva, kinderen die zijn blootgesteld aan

andere immuunsuppressiva dan TNF α remmers en gezonde kinderen met betrekking tot:

2) Immunologische markers in relatie concentratie TNF α remmer

(immuno-fenotypering van T en B-cellen, immunoglobulinen, optreden van hypogammaglobulinemie, vaccinatierespons, proteomics)

3) frequentie van infecties

4) lange-termijn effecten op het immuunsysteem: epigenetische veranderingen in mononucleaire cellen

5) microbiom van de darm

Exploratieve doelstellingen

Kinderen met intra-uteriene blootstelling aan immunomodulerende geneesmiddelen vanwege maternale COVID-19 zullen in een apart cohort worden opgenomen.

Doelstelling in dit cohort zullen beschrijvend en exploratief van aard zijn.

1) meting van of immunological markers in relatie tot concentration van immunomodulerende medicatie: immuno-fenotypering van T en B-cellen, immunoglobulinen, vaccinatierespons, proteomics

2) frequentie van infecties

3) lange-termijn effecten op het immuunsysteem: epigenetische veranderingen in mononucleaire cellen

4) microbiom van de darm

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Opvlamming van ziekteactiviteit van chronische inflammatoire darmziekten (IBD) tijdens de zwangerschap is geassocieerd met een verhoogd risico op prematuriteit en een laag geboortegewicht. Daarom is controle van ziekteactiviteit in deze periode van groot belang en wordt geadviseerd om medicatie zoals Tumor Necrosis Factor alpha blokkers (TNF α blokkers), thiopurines en 5-aminosalicylzuur te continueren. IBD wordt vaak gediagnosticeerd in de vruchtbare levensjaren en meestal voor de eerste zwangerschap. Met een prevalentie van 5-500 per 100000 betekent dit dat er een aanzienlijk aantal zuigelingen geboren worden bij moeders met IBD en mogelijk aan immunosuppressieve medicatie wordt blootgesteld. Van de meeste bij IBD gebruikte geneesmiddelen wordt aangenomen dat zij een laag risico vormen tijdens de zwangerschap, omdat er geen toename van aangeboren afwijkingen is waargenomen. De effecten op het zich ontwikkelende immuunsysteem, na intra-uteriene blootstelling, echter zijn onbekend. TNF α blokkers worden steeds vaker gebruikt bij de behandeling van IBD. De blokkers worden actief over de placenta getransporteerd wat resulteert in hoge concentraties van TNF α blokkers bij de pasgeborenen. Sommige TNF α blokkers kunnen zelfs na de leeftijd van één jaar nog aangetoond worden. Het is bekend dat levende vaccins moeten worden vermeden totdat de er geen TNF α remmers meer aantoonbaar zijn: in een case report is het overlijden van een zuigeling beschreven na een BCG-vaccinatie nadat de zuigeling in utero was blootgesteld aan een TNF α remmer. Daarnaast zijn er kleine studies waarbij er o.a. een hoger risico op infecties, hypogammaglobulinemie, verminderde vaccinatie respons, neutropenie en verandering in samenstelling van T cel subpopulaties bij blootgestelde kinderen is waargenomen. In kleine case-series na intra-uteriene blootstelling aan thiopurines en andere immunosuppressieve geneesmiddelen, zijn ook een verschillende immunologische veranderingen beschreven. Aangezien er nauwelijks studies verricht zijn en de meeste studies retrospectief van aard zijn, is er een dringende behoefte aan prospectieve studies gericht op de impact van blootstelling aan biologicals, in het bijzonder TNF α remmers op in de ontwikkeling van het immuunsysteem en het potentieel risico op klinische complicaties.

In de huidige Sars-Cov2 pandemie is het soms noodzakelijk om zwangere vrouwen met ernstig COVID-19 te behandelen met immunomodulatoire medicatie, zoals tocilizumab. Tocilizumab is evenals als anti-TNF alpha een monoclonaal IgG dat de placenta kan passeren. Ook van deze immunomodulatoire medicatie is niet bekend wat het effect is op het zich ontwikkelende immuunsysteem van de pasgeborene. De vraag is welke follow up er van deze kinderen noodzakelijk is. Om hier meer duidelijkheid over te krijgen zouden we deze groep kinderen graag eenzelfde follow up willen aanbieden als de kinderen van vrouwen met IBD in de PETIT studie. Het cohort van kinderen blootgesteld aan immunomodulatoire medicatie ivm maternale COVID zal hierbij apart geanalyseerd worden

Doel van het onderzoek

Om het effect van TNF α remmers op de ontwikkeling van het adaptieve en aangeboren immuunsysteem te beoordelen zullen kinderen die blootgesteld zijn

aan TNF α remmers (met of zonder andere immunosuppressieve geneesmiddelen) vergeleken worden met kinderen die blootgesteld zijn aan immunosuppressieve geneesmiddelen (maar geen TNF α remmers) voor verschillen ten aanzien van:

- 1) immunologische veranderingen in relatie tot TNF α concentratie (immunofenotypering van T en B cellen (in het bijzonder memory B cellen bij 12 maanden) en optreden van hypogammaglobulinemie bij 12 maanden)
- 2) frequentie van infecties

Secundaire doelstellingen zijn:

- 1) vergelijking tussen kinderen die intra uterinen zijn blootgesteld aan TNF remmers met zonder andere immuunsuppressiva en kinderen die zijn blootgesteld aan andere immuunsuppressiva dan TNF remmers met betrekking tot andere immunologische markers (immunoglobulinen, optreden van hypogammaglobulinaemie bij geboorte, 2 en 6 maanden, vaccinatierespons, proteomics)

vergelijking tussen kinderen die intra uterinen zijn blootgesteld aan TNF α remmers met zonder andere immuunsuppressiva, kinderen die zijn blootgesteld aan andere immuunsuppressiva dan TNF α remmers en gezonde kinderen met betrekking tot:

- 2) Immunologische markers in relatie concentratie TNF α remmer (immuno-fenotypering van T en B-cellen, immunoglobulinen, optreden van hypogammaglobulinemie, vaccinatierespons, proteomics)
- 3) frequentie van infecties
- 4) lange-termijn effecten op het immuunsysteem: epigenetische veranderingen in mononucleaire cellen
- 5) microbiom van de darm

Exploratieve doelstellingen

Kinderen met intra-uteriene blootstelling aan immunomodulerende geneesmiddelen vanwege maternale COVID-19 zullen in een apart cohort worden opgenomen.

Doelstelling in dit cohort zullen beschrijvend en exploratief van aard zijn.

- 1) meting van of immunological markers in relatie tot concentration van immunomodulerende medicatie: immuno-fenotypering van T en B-cellen, immunoglobulinen,vaccinatierespons, proteomics
- 2) frequentie van infecties
- 3) lange-termijn effecten op het immuunsysteem: epigenetische veranderingen in mononucleaire cellen
- 4) microbiom van de darm

Onderzoeksopzet

Prospectieve longitudinale observationele cohort studie

Inschatting van belasting en risico

Gezien de eerdere observaties over mogelijke effecten van intra uteriene

blootstelling aan immunosuppressieve medicatie op het zich ontwikkelende immuunsysteem, is follow up van blootgestelde kinderen noodzakelijk. In het Haaglanden Medisch Centrum en het Juliana Kinderziekenhuis wordt follow up bij deze kinderen verricht volgens een lokale richtlijn, waarin klinische follow up en immunologische onderzoek met bepaling van immunoglobulines, flowcytometrie en vaccinatierespons wordt geadviseerd bij kinderen die zijn blootgesteld aan TNF α remmers in utero. In het HMC en het JKZ wordt voor deze studie 1 ml extra bloed afgenomen bij de leeftijd van 2,6 en 12 maanden voor onderzoek naar proteomics en vaccinatierespons. Bij de leeftijd van 12 maanden wordt 2 ml extra bloed afgenomen voor epigenetisch onderzoek, vaccinatie respons en proteomics. Er zal tevens placentaweefsel opgeslagen worden voor farmacologisch en immunologisch onderzoek op een later moment. In veel andere ziekenhuizen in Nederland wordt nog niet standaard gekeken naar het de ontwikkeling van het immuunsysteem. Het gaat bij deze kinderen om extra bloedafnames en polikliniekbezoeken. Voor kinderen blootgesteld aan andere immunosuppressieve medicatie (waaronder kinderen van moeders met ernstige COVID 19) bestaat op dit moment geen richtlijn over hoe de follow up van deze kinderen plaats zal moeten vinden, dit wordt nu per patiënt besloten. Follow up lijkt ook bij deze groep kinderen wel gerechtvaardigd in het kader van deze studie gezien de beschikbare literatuur waarin effecten op het immuunsysteem van andere immunosuppressieve medicatie wel beschreven zijn. Het gaat bij deze groep kinderen om extra bloedafnames, maar wij denken dat de belasting van de bloedafnames in verhouding staat tot de extra informatie die dit op zal leveren over de immunologisch effecten van andere immunosuppressieve medicatie en de noodzaak om de gegevens van kinderen blootgesteld aan anti TNF alfa goed te kunnen interpreteren. De resultaten van het onderzoek bij kinderen blootgesteld aan immunosuppressieve medicatie in verband met maternale COVID-19, zullen apart geanalyseerd worden.

Voor microbiom onderzoek zal ouders gevraagd worden om bij geboorte, 2, 6 en 12 maanden een ontlastingsmonster van hun kind te doneren. Ontlastingsonderzoek is niet-invasief onderzoek.

Voor epigenetisch onderzoek en proteomics onderzoek zal bij 20 gezonde pasgeboren navelstrengbloed afgenomen worden alsmede bij 20 gezonde kinderen op de leeftijd van 12 maanden tijdens inleiding of narcose die noodzakelijk is voor een electieve ingreep waarvoor een infuus ingebracht moet worden. Het af te nemen maximale bloedvolume voor alle kinderen is conform de aanbevelingen van de Europese Commissie en de richtlijnen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).

Resultaten zullen worden gebruikt om de zorg voor vrouwen met IBD en COVID-19 tijdens de zwangerschap verder te optimaliseren. Als de intra-uteriene blootstelling aan TNF remmers of ander immunomodulerende medicatie inderdaad leidt tot een afwijkende ontwikkeling van het immuunsysteem, dan zouden vaccinatie schema*s mogelijk aangepast moeten worden en zou langdurige follow up moeten plaats vinden om het risico op infecties en auto immuun gemedieerde ziekten vast te stellen.

Gezien de doelstelling van het onderzoek is het nodig om minderjarigen te onderzoeken.

bij moeders wordt tijdens een regulier afname rondom de bevalling extra bloed afgenomen voor bepaling van concentratie van medicatie. Ten tweede wordt bloed afgenomen voor meting van kinkhoest antistoffen voor bepaling van effectiviteit van kinkhoest vaccinatie tijdens de zwangerschap. Daarnaast wordt aan moeders die borstvoeding geven en moedermelk kunnen afkolven gevraagd om op 3 momenten 10 ml moedermelk af te kolven voor farmacologisch en immunologisch onderzoek. Bij deze studie worden geen ernstige bijwerkingen (SAE's) verwacht, gezien de observationele aard van de studie.

Contactpersonen

Publiek

HagaZiekenhuis

Els Borst-Eilersplein 275
Den Haag 2545 AA
NL

Wetenschappelijk

HagaZiekenhuis

Els Borst-Eilersplein 275
Den Haag 2545 AA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)

Pasgeborenen

Prematuren (< 37 weken zwangerschap)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Kinderen die intra uterinen zijn blootgesteld aan TNF alpha blokkers (met of zonder andere immunosuppressieve medicatie) in verband met maternale IBD en kinderen die zijn blootgesteld aan andere immunosuppressieve medicatie (geen anti TNF alpha) ivm matернаal IBD
OF kinderen blootgesteld aan immunosuppressieve medicatie in verband met maternale COVID
ouders moeten voldoende begrip van de Nederlandse taal hebben en het in staat zijn om toestemming te geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

kinderen waarbij geen informed consent werd verkregen.
Kinderen met een (mogelijke) HIV infectie. Kinderen met een immuundeficiëntie ten gevolge van een bekende genetische afwijking of erfelijke aandoening.
Kinderen van moeders die certolizumab gebruiken, dit passeert de placenta nauwelijks en wordt weinig gebruikt bij IBD. Kinderen van moeders die etanercept gebruiken, dit wordt weinig gebruikt bij IBD op dit moment.

Onderzoeksoepzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	10-12-2018

Aantal proefpersonen: 210
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 22495

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL63910.098.17