

Ontwikkeling van het immuunsysteem en respons op vaccinatie van prematuur geboren kinderen

Gepubliceerd: 18-10-2022 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Het primaire doel is het bestuderen van de respons op vaccinaties volgens het huidige vaccinatieschema bij zeer prematuur geboren kinderen(AD)

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56341

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

primi study

Aandoening

- Overige aandoening
- Immunodeficiëntiesyndromen
- Infecties - pathogeen niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

afweerstoffen na vaccinatie, afweersysteem van te vroeg geboren kinderen

Aandoening

respons op vaccinaties

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: kindergeneeskunde

Overige ondersteuning: industrie, Merck

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: immuunsysteem, prematuriteit, vaccinatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

IgG-concentratie tegen zes vaccinatie antigenen bij prematuur geboren kinderen na primaire reeks van vaccinatie met DKTP-Hib-HepB om te onderzoeken welke proportie van deze kinderen een IgG-concentratie boven internationaal gedefinieerde drempels voor bescherming heeft, als maat voor de ontwikkeling van het afweersysteem. Deze proportie zal vergeleken worden met de proportie van a terme geboren kinderen met een IgG-concentratie boven de internationaal gedefinieerde drempels, zoals bekend uit de literatuur.

Secundaire uitkomstmaten

1. Aantal en repertoire van antigeenspecifieke memory B-cellen na primaire serie van vaccinatie en na boostervaccinatie bij a terme geboren kinderen.
2. Aantal en repertoire van antigeenspecifieke memory B-cellen na primaire serie van vaccinatie en na boostervaccinatie bij prematuur geboren kinderen in vergelijking tot a terme geboren kinderen
3. IgG-concentraties tegen vaccinatie antigenen na boostervaccinatie met DKTP-Hib-HepB vaccin

4. Geometrical Median Concentration (GMC) van IgG tegen vaccinatie antigenen bij prematuur geboren kinderen na de primaire reeks van vaccinatie en boostervaccinatie met DKTP-Hib-HepB in vergelijking tot in referentiewaarden bij a terme geboren kinderen, zoals bekend uit de literatuur.

5. IgG-concentraties tegen vaccinatie antigenen bij prematuur geboren kinderen na vaccinatie met 10-valent pneumokokken-conjugaatvaccin na primaire serie en boostervaccinatie.

6. Meting van IgG-concentraties tegen pertussis antigenen in prematuur geboren kinderen op de leeftijd van 2 maanden (vóór de start van zuigelingenimmunisaties) na maternale Tdap-vaccinatie en bij prematuur geboren kinderen van moeders die geen maternale Tdap vaccinatie hebben gehad.

7. Meting van IgG tegen vaccinatie antigenen bij prematuur geboren kinderen vóór aanvang van immunisaties, na primaire reeks van vaccinaties en na boostervaccinatie, in verhouding tot maternale antilichaamconcentraties tegen vaccinantigenen.

Het percentage kinderen met IgG-concentraties boven de internationaal gedefinieerde drempel voor bescherming en GMC zullen worden vergeleken tussen prematuur geboren kinderen na maternale Tdap-vaccinatie, prematuur geboren kinderen van wie de moeder geen Tdap-vaccinatie heeft gekregen en referentiewaarden bij gezonde voldragen zuigelingen zoals bekend uit de

literatuur.

Het aantal en het repertoire van antigeenspecifieke memory B-cellen zal worden vergeleken tussen prematuur geboren kinderen na maternale Tdap-vaccinatie, prematuur geboren kinderen van wie de moeder geen Tdap-vaccinatie heeft gekregen en gezonde voldragen zuigelingen na maternale Tdap-vaccinatie, die voor dit onderzoek zullen worden gerekruteerd.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Prematuur geboren zuigelingen hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van infecties op jonge leeftijd vanwege een minder ontwikkeld immuunsysteem in vergelijking met voldragen zuigelingen. Bovendien is aangetoond dat de bescherming door de placentaire overdracht van maternale antilichamen in het algemeen en specifiek tegen vaccinatie antigenen significant lager is bij zeer prematuur geboren kinderen (zwangerschapsduur (AD) < 32 weken) in vergelijking met voldragen zuigelingen. In deze studie willen we de ontwikkeling van het immuunsysteem van zeer prematuur geboren kinderen onderzoeken. Adequate respons op vaccinatie is zowel klinisch belangrijk als ook een functionele test van het immuunsysteem. Kennis over de antilichaam- en Ag-specifieke memory-B-celrespons op vaccinatie bij prematuur geboren kinderen is echter beperkt. Ook bij voldragen pasgeborenen is weinig bekend over de ontwikkeling van de lange termijn geheugenvorming door Ag-specifieke memory-B-celrespons en om deze reden worden ook 25 voldragen kinderen geïncludeerd in het onderzoek.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is het bestuderen van de respons op vaccinaties volgens het huidige vaccinatieschema bij zeer prematuur geboren kinderen (AD < 32 weken). Secundaire doel is om het immuunsysteem uitgebreider te bestuderen met behulp van flowcytometrie, ELISA en single cell transcriptomics om de ontwikkeling van Ag-specifieke memory-B-cellen te meten die zijn opgewekt als reactie op vaccinatie, en door gebruik te maken van proteomics, epigenetica en microbiomstudies.

Onderzoeksopzet

Multicenter prospectieve observationele cohortstudie van 120 zeer prematuur geboren kinderen (< AD 32 weken) met hun moeders. De respons op vaccinaties volgens het huidige vaccinatieschema en de ontwikkeling van het immuunsysteem zullen worden gemeten vóór aanvang van vaccinatie (leeftijd 2 maanden), na primaire reeks van vaccinaties (leeftijd 6 maanden) en na boostervaccinatie (12 maanden). Om de ontwikkeling van de lange termijn geheugenvorming na vaccinaties bij prematuur geboren kinderen te kunnen interpreteren wordt deze vergeleken met immunologisch geheugenvorming bij 25 a term geboren baby*s na primaire reeks van vaccinaties (leeftijd 6 maanden) en na boostervaccinatie (12 maanden).

Inschatting van belasting en risico

De ontwikkeling van het immuunsysteem en de respons op routinevaccinaties en zullen worden gemeten voorafgaande aan de eerste vaccinatie (leeftijd 2 maanden), na de primaire vaccinatiereeks (leeftijd 6 maanden) en na de booster vaccinatie (leeftijd 12 maanden). Waar mogelijk zal bloed worden verzameld op hetzelfde moment als bloedafnames voor reguliere zorg, maar voor het onderzoek kan extra bloedafname nodig zijn. In dit geval zal er enige extra belasting voor het kind zijn. Voor de gezonde controles is er sprake van onderzoek dat buiten de normale zorg valt en dus extra is.

Om de ontwikkeling van de geheugen B-cellen bij prematuur geboren kinderen te kunnen interpreteren, is een vergelijking met immunologisch geheugenvorming bij a term geboren baby*s essentieel. Tot op heden zijn er echter geen waarden van antigeen specifieke geheugen B-cellen voor a terme pasgeborenen bekend. Binnen deze studie zal daarom een groep a terme pasgeborenen geïnccludeerd moeten worden om deze informatie te vergaren (groepsgebondenheid). Deze waarden zijn niet alleen waardevol om te vergelijken met prematuur geboren kinderen, maar zullen ook waardevol zijn voor alle toekomstige onderzoeken naar de duurzaamheid van de immunorespons op vaccinaties bij kinderen. Om de ontwikkeling van het immunologisch geheugen te kunnen onderzoeken zijn minimaal twee, longitudinale onderzoekspunten noodzakelijk binnen het eerste levensjaar, gerelateerd aan vaccinatiemomenten. Uit eerder onderzoek is gebleken dat gezonde controles voldoende beschermd zijn na maternale kinkhoestvaccinatie als ze hun eerste vaccinatie krijgen bij 3 maanden. Het is alleen niet bekend hoe hoog de beschermende antistoffen met dit schema zijn en wat de antigeen specifieke B cel respons is bij a terme geboren kinderen. Deze gegevens zijn nodig om de ontwikkeling van het immuunsysteem en de respons op vaccinaties te vergelijken tussen prematuur geboren kinderen gezonde controles.

Beide groepen kinderen hebben geen direct voordeel van deelname aan de studie, maar leveren met hun deelname een belangrijke bijdrage aan de kennis over het immuunsysteem van prematuur- en a term geboren baby*s en daarmee aan eventuele aanknopingspunten voor verbetering van de zorg voor de groep als geheel (groepsgerichtheid). Zo kan de in de studie opgedane kennis mogelijk bijdragen aan het optimaliseren van het vaccinatieprogramma voor prematuren.

Om ervoor te zorgen dat deze belasting van bloedafname minimaal is, zullen we sucrose toedienen en gebruik maken van lokale verdoving (lidocaïne/prilocaïne

of lidocaïne/tetracaïne) volgens de lokale richtlijnen. Het bloedvolume dat afgenomen zal worden, zal voldoen aan de aanbevelingen van de Europese Commissie en de richtlijnen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO). Gezien het doel van dit onderzoek kan het alleen worden uitgevoerd bij kinderen en niet bij volwassenen. Aangezien dit een observationele, niet-interventionele studie is, waarin de respons op routinevaccinaties wordt gemeten, wordt het risico van deelname aan deze studie als verwaarloosbaar beschouwd. Het risico van de studieprocedure (namelijk bloedafname om de respons op vaccinatie te kunnen meten) wordt als zeer laag beschouwd.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229HX
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229HX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

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

Pasgeborenen

Prematuren (< 37 weken zwangerschap)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- prematuur geboren kinderen (AD< 32 weken), van wie de moeder wel of niet gevaccineerd is voor kinkhoest tijdens de zwangerschap OF gezonde a terme geboren kinderen, van wie de moeder een kinkhoestvaccinatie ontvangen heeft in de zwangerschap.
- moeders van de geïnccludeerde prematuur geboren kinderen
- ouders hebben voldoende kennis van de Nederlandse taal

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- ouders willen of kunnen geen informed consent geven
- kind met congenitale aandoening waarbij ernstige bijwerking te verwachten is na vaccinatie (zoals hemodynamisch significant congenitale hartafwijking)
- kind met een (verdenking op) HIV, immuundeficientie of gebruik van immunomodulerende medicatie
- matернаal gebruik van immuunmodulerende medicatie tijdens de zwangerschap
- voornemen van ouders om hun kind niet te laten vaccineren volgens het Rijksvaccinatie Programma

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 06-12-2022
Aantal proefpersonen: 265
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-10-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-03-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-06-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-11-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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
Ander register	Clinical Trials.Gov
CCMO	NL80118.068.22