

COVID-19 Antilichamenrespons bij patiënten met Cystic Fibrosis

Gepubliceerd: 09-09-2021 Laatste bijgewerkt: 19-08-2024

Het hoofddoel van deze studie is het vaststellen van de seroprevalentie van SARS-CoV-2 antilichamen in een internationaal cohort van patiënten met cystic fibrosis (CF) en het bestuderen van de samenhang met SARS-CoV-2 infectie en de klinische...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56611

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CAR-CF

Aandoening

- Virale infectieziekten
- Aangeboren metabolismestoornissen
- Luchtwegaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Corona, COVID-19

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Cystic Fibrosis Foundation en ECFS-CTN

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: COVID-19, Cystic Fibrosis, SARS-CoV-2, Seroprevalentie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Percentage patiënten met cystic fibrosis met minimaal 1 seropositief testresultaat gedurende een periode van twee jaar.
- Seroprevalentie per leeftijdscategorie per geografisch gebied.
- Seroprevalentie per cystic fibrosis genotype en ziekte ernst.
- Verandering in seroprevalentie door de tijd.
- Risicofactoren voor infectie in patiënten met cystic fibrosis.

Secundaire uitkomstmaten

- De incidentie van symptomatische COVID-19 gedurende een periode van twee jaar en ernst van de symptomen.
- Percentage seropositieve cystic fibrosis patiënten met pulmonale exacerbaties vergeleken met seronegatieve cystic fibrosis patiënten.
- Morbiditeit en mortaliteit in cystic fibrosis patiënten met minimaal 1 seropositief testresultaat vergeleken met seronegatieve cystic fibrosis patiënten.
- Titers en duur van de aanwezigheid van anti-SARS-COV antilichamen in cystic fibrosis patiënten na een natuurlijk doorgemaakte infectie en na vaccinatie met een SARS-COV-2 vaccin.
- Doel optionele studie: proteoom en genetische analyses van de verzamelde samples in relatie tot deze klinische uitkomst en in relatie tot verzamelde

antilichaam data als deel van het hoofdonderzoek.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De symptomen behorende bij SARS-CoV-2 infectie variëren in de meeste gevallen van milde bovenste luchtweg symptomen tot pneumonie en acuut respiratoire distress syndroom (ARDS) met een overall sterftecijfer van 1 tot 5% (1). De diagnose SARS-CoV-2 infectie wordt vastgesteld op basis van de klinische symptomen en een positieve *polymerase chain reaction test* (PCR-test). Gegeven het feit van het asymptomatische verloop van de infectie in een groot aantal van de gevallen en de beperkingen van verzameling van kweekmateriaal uit de bovenste luchtwegen voor PCR testen, kunnen serologische analyses meer inzicht geven in de epidemiologie van SARS-CoV-2 infecties.

In een seroprevalentie studie in Californië werd een 4.06% prevalentie van SARS-CoV-2 antilichamen aangetoond in een populatie personen zonder Cystic Fibrosis en een populatie gewogen prevalentie van 4,65%. Dit resultaat was significant groter dan de gerapporteerde prevalentie van SARS-CoV-2 infecties in dit gebied (2). In het bijzonder worden antilichamen tussen 7-14 dagen volgende op een SARS-CoV-2 infectie meetbaar (3,4) het is echter niet bekend wat de omvang van de immuniteit is. De antilichaam titers in het bloed kunnen van patiënt tot patiënt sterk variëren. Alhoewel op basis van diermodellen gesuggereerd wordt dat antilichaam respons op SARS-CoV-2 infectie rhesus apen beschermt tegen re-infectie (5) kan niet gesteld worden dat dit ook zo is bij mensen. Het is bekend dat re-infectie met seizoensgebonden coronavirussen voorkomt, vaak binnen drie jaar, alhoewel de periode van beschermde immuniteit in dit geval korter is; ongeveer 6-12 maanden (6).

Er zijn commerciële serologische assays in ontwikkeling die zowel de IgG als de IgA antilichamen testen op het zogenaamde spike proteïne (S1 en S2) van het coronavirus (2,7). Echter, aanvullende testen zijn ook noodzakelijk om antilichaam isotypes/subklassen te meten (bijvoorbeeld: IgG1, 2, 3, 4, IgA and IgM) en het specifiek gebied van het spike proteïne waaraan ze zich binden; het zogenaamde receptorbindend domein. Deze aanvullende testen kunnen de toekomstige immuniteit beter voorspellen. Antilichamen aan het receptorbindend domein (RBD) van SARS-CoV-2 kunnen het virus effectiever neutraliseren dan antilichamen aan andere delen van het virus, zoals eerder werd aangetoond met SARS-CoV-1 (8,9). Het neutraliserend vermogen van selectieve sera kan vastgesteld worden met gebruik van een zogenaamde SARS-CoV-2 pseudo-virus neutraliserende assay 9 met toepassing van 293T cellen met uitdrukking van de SARS-CoV-2 receptor: ACE2 als doel cellen.

Veel landen richten zich op opschaling van de richtlijnen voor infectiepreventie ter bescherming van risicogroepen. Tot op heden is er echter nog maar weinig getest in de populatie cystic fibrosis patiënten. Op basis van

de relatief beperkte data over de epidemiologie van SARS-CoV-2 in cystic fibrosis en het potentieel verhoogd risico door de onderliggende structurele longproblemen is het serologisch testen in combinatie met klinische beoordeling de sleutel tot verwerven van inzicht in de impact van SARS-CoV-2 op deze patiëntenpopulatie.

Voor zover is dit de eerste longitudinale studie die zich richt op de seroprevalentie van SARS-CoV-2 in cystic fibrosis (CF) en richting kan geven aan de risico analyse voor patiënten met CF tijdens verhoogde incidentie van SARS-CoV-2. Verder zal deze studie de eerste zijn die de IgG antilichaam respons en de samenhang met de klinische verschijnselen in de CF populatie kan aantonen zowel voor ziekte ernst als voor leeftijd. Onze hypothese is dat patiënten met CF een lagere seroprevalentie tegen SARS-CoV-2 hebben in vergelijking met de algemene bevolking door striktere toepassing van leefregels voor infectiepreventie; de seroprevalentie zal groter zijn dan de gerapporteerde gevallen in de Europese CF registratie (ECFS).

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van deze studie is het vaststellen van de seroprevalentie van SARS-CoV-2 antilichamen in een internationaal cohort van patiënten met cystic fibrosis (CF) en het bestuderen van de samenhang met SARS-CoV-2 infectie en de klinische parameters voor infectie, alsmede de klinische uitkomsten voor patiënten met CF.

Wij verwachten dat de seroprevalentie van SARS-CoV-2 in de populatie patiënten met CF lager zal zijn dan in de algemene bevolking. Het voordeel van de longitudinale opzet van deze studie is dat een uitgangswaarde (baseline waarde) van de seroprevalentie beschikbaar zal zijn en naarmate de pandemie vordert ook de verandering in de prevalentie inzichtelijk zal worden. Wij verwachten dat de seroprevalentie in deze studie hoger zal zijn dan de gerapporteerde gevallen in de nationale CF registraties gegeven het feit dat deze nationale registraties niet alle gevallen bevatten en asymptomatische gevallen hoogstwaarschijnlijk gemist worden. De studie biedt ook een unieke kans om antilichamen respons in CF patiënten met een natuurlijk verloop van een infectie te vergelijken met gevallen na vaccinatie als de mogelijkheden voor vaccinatie beschikbaar komen. Deze studie biedt in het bijzonder de mogelijkheid om een longitudinale vergelijking te doen van de ontwikkeling van anti-SARS-COV-2 antilichamen post-vaccinatie met het immuunrespons na een doorgemaakte SARS-COV-2 infectie, alsook een vergelijking met de veranderingen in SARS-COV-2 antilichamen door de tijd volgend op deze twee condities.

Gezien de beperkte data over SARS-COV-2 infecties en de immuunrespons in patiënten met cystic fibrosis (CF), verwachten wij dat onze internationale multicenter studie belangrijke informatie kan opleveren over de risico's voor deze kwetsbare groep en mogelijk een informatieve bijdrage kan leveren aan de medische zorg en praktijk over pieken in incidentie van SARS-CoV-2 en toekomstige epidemieën.

Onderzoeksopzet

CAR-CF is een prospectieve longitudinale cohort studie in cystic fibrosis (CF) met herhaalde afnames van bloedmonsters bij individuele studiedeelnemers. Deze opzet is gekozen om uitgebreid inzicht te verwerven in de verandering van SARS-COV-2 seroprevalentie door de tijd en de daaropvolgende klinische impact in patiënten met CF.

Inschatting van belasting en risico

De studie is pragmatisch te noemen in die zin dat het de bedoeling is om de extra belasting voor geïncludeerde patiënten zoveel mogelijk te beperken, waarbij afname van bloedmonsters in combinatie met bloedmonsters voor reguliere klinische controle afgenomen gaan worden, zonder additionele verzameling van sputum, virale of andere samples. Dit betekent mogelijk wel een extra hoeveelheid werk voor verzameling van data en bloedmonsters.

Zoals eerder in het protocol beschreven is er meer inzicht beschikbaar in het feit dat de aanwezigheid van antilichamen in het bloed na een infectie snel afneemt en dat daarom mogelijk frequentere bloedafname vereist is om te voorkomen dat potentiële seroconversie bij die patiënten wordt gemist. Echter, er is behoefte om de balans te vinden tussen de vereiste voor frequentere bloedafname voor de studie bovenop de bloedafname voor reguliere klinische controle en de extra belasting voor de patiënt. Dit vraagt om extra aandacht in het bijzonder voor het pediatrische Cystic Fibrosis (CF) cohort waar het werven van patiënten moeilijker en een verhoogd uitvalpercentage te verwachten is. Op dit moment hebben wij op pragmatische gronden frequentere bloedafnames voorzien, waarbij additionele studiecontacten uitgevoerd kunnen worden buiten de jaarlijkse reguliere controles voor de kliniek. Wij erkennen dat dit een potentiële beperking is voor de studie en zullen de deelnemende centra sterk aanmoedigen om deze additionele bloedmonsters te verzamelen, in het bijzonder in het cohort van volwassen patiënten.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

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

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Cystic fibrosis patiënten van elke leeftijd, type CF mutatie, transplantatie status en ernst van de ziekte. Schriftelijk informed consent door de patient of dienst wettelijke vertegenwoordigers

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Er zijn geen andere specifieke exclusiecriteria dan de weigering om schriftelijk informed consent te geven of contra-indicatie voor venapunctie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 06-10-2021

Aantal proefpersonen: 50

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-09-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-01-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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
ClinicalTrials.gov	NCT04904445
CCMO	NL77380.078.21