

# Optimalisatie van de pneumokokken polysacharide antistoffen test

ASO: Toon Schiemsy  
Supervisor: Prof. Dr. X. Bossuyt  
Datum: 15 maart 2016

# Inleiding

- pneumokokken polysaccharide antistoffen test



## IMMUUNDEFICIËNTIE

5941  Pneumokokken  
polysaccharide As

Datum vaccinatie\*:

Aard vaccin:

Pneumovax

Prevenar

Klinische inlichtingen:

.....

.....

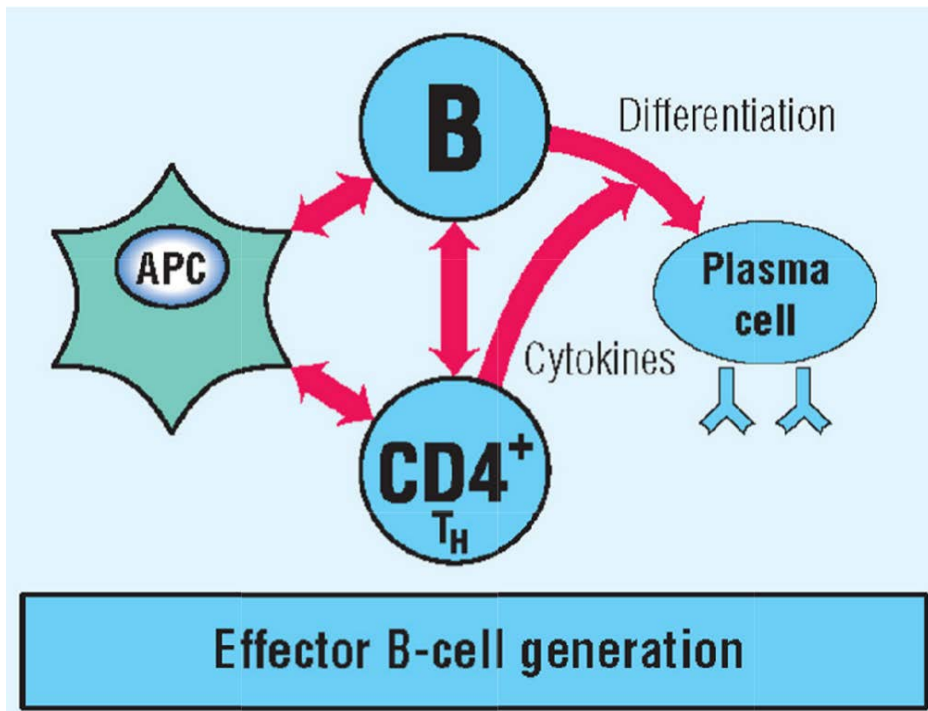
\* test wordt slechts uitgevoerd indien deze informatie ingevuld is

# Inleiding

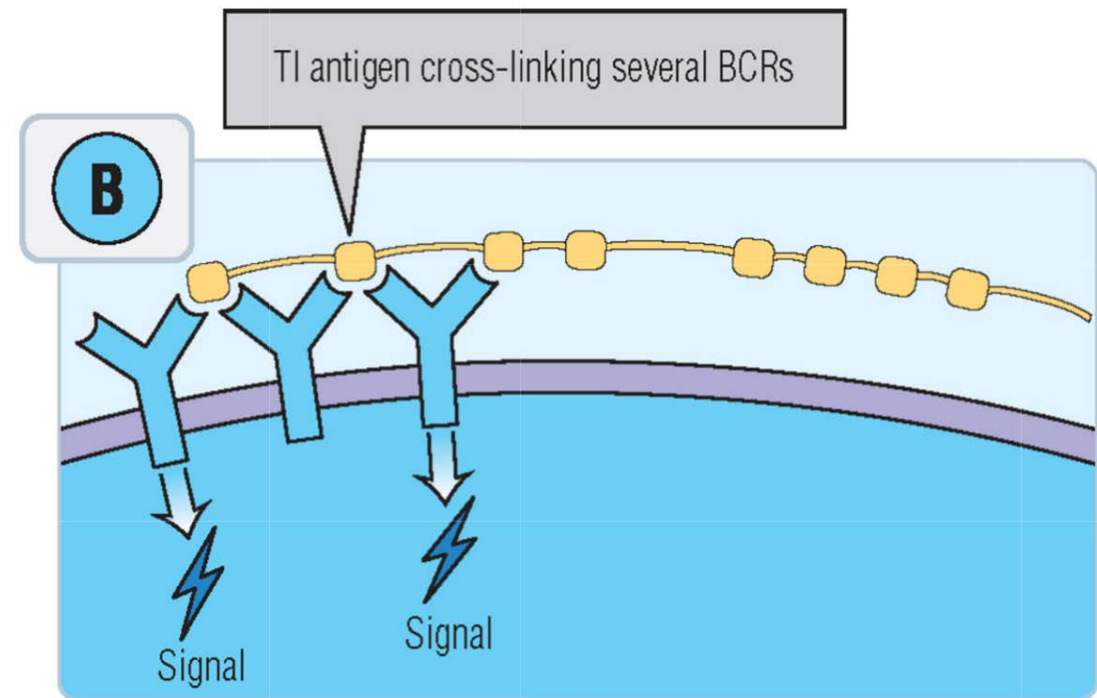
- **Pneumokokken** (*Streptococcus pneumoniae*)
  - Invasieve infecties kinderen, ouderen, immuungecompromitteerden
  - Polysacharide kapsel: virulentiefactor
    - Bemoeilijkt opsonisatie: moeilijkere fagocytose
    - Indeling in types op basis van de antigenen kenmerken van het kapsel

# Inleiding

- Polysacharide antistoffen
  - Polysachariden induceren een T-cel-onafhankelijke immuunrespons



T-cel afhankelijke immuunrespons



T-cel onafhankelijke immuunrespons

# Inleiding

- pneumokokken polysacharide antistoffen test
  - Gestoorde immuunrespons na vaccinatie met polysachariden: SPAD
    - Specific Polysacharide Antibody Deficiency
      - herhaalde infecties, vooral luchtwegeninfecties
      - serum concentratie IgG, IgA en IgM en IgG subklassen normaal
      - geen secundaire oorzaken van immuundeficiëntie
    - 5-23% van de kinderen die onderzocht worden naar aanleiding van herhaalde infecties
    - Sneller AB / preventief immuunglobulines toedienen
  - Diagnostische vaccinatie met een polysacharide vaccin om de B-cel functie te kunnen evalueren

# Inleiding

- **Praktisch**: pneumokokken polysacharide antistoffen test
  - Serum van vóór vaccinatie + serum van 4-8 weken ná vaccinatie met een pneumokokken polysacharide vaccin (Pneumovax 23)
  - Pneumovax 23 bevat 23 types kapselpolysachariden
  - Serumconcentratie van 3 types wordt bepaald (8, 9N en 15B)
  - Interpretatie
    - Ná vaccinatie concentratie
    - Ratio na:voor vaccinatie
    - Aantal serotypes met een goede respons

# Inleiding

## Meest toegepaste criteria

Post vaccinatie antistof concentratie	> 1,3 mg/L
Absolute stijging na vaccinatie	> 0,3 mg/L
Fold increase	2 keer 4 keer
Aantal types die een 'adequate' respons moeten hebben	>50% >60% >70%

Javier FC et al., Ann. Allergy. Asthma Immunol. 2000;84(1):25-30.  
Epstein MM et al., Ann. Allergy. Asthma Immunol. 1995;75(2):125-31.  
Zora JA et al., Ann. Allergy 1993;70(4):283-8.  
Ek Dahl K et al. Clin. Infect. Dis. 1997;25(3):654-60.  
Sanders LA et al., J. Allergy Clin. Immunol. 1993;91:110-9.

# Inleiding

- **Probleem**

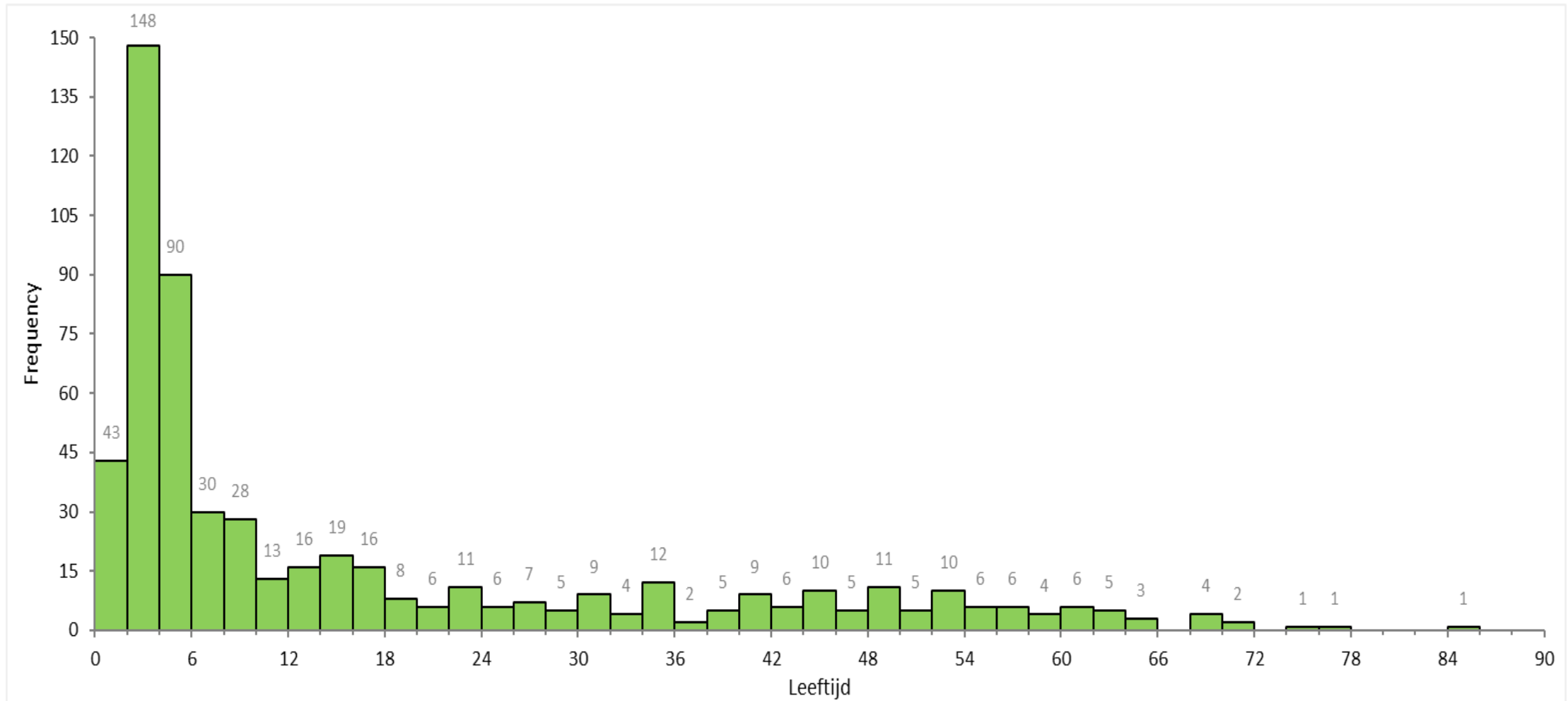
- Vermoeden dat type 15B minder goed discrimineert tussen patiënten met en zonder SPAD



# Evaluatie van de momenteel geteste antistof types 8, 9N en 15B

- Query LWS
  - Voor en na concentratie bepaald voor 8, 9N en 15B. Vaccinatie met Pneumovax 23
  - Totaal: 573 patiënten

# Evaluatie van de momenteel geteste antistof types 8, 9N en 15B



# Evaluatie van de momenteel geteste antistof types 8, 9N en 15B

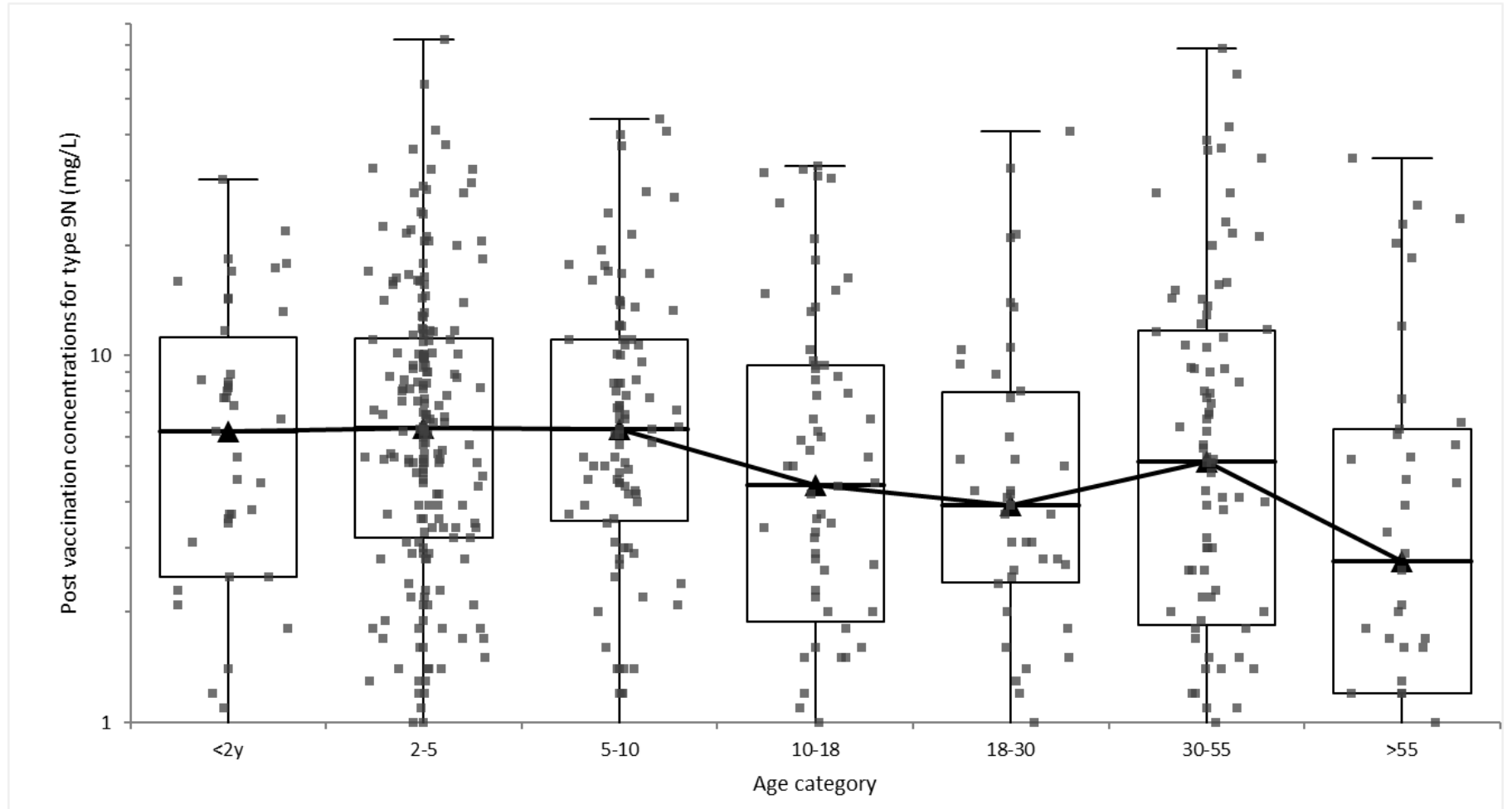
	<b>Concentratie post vaccinatie</b>		
<b>Percentiel</b>	<b>Type 8</b>	<b>Type 9N</b>	<b>Type 15B</b>
<b>0,010</b>	0.4	0.5	0.7
<b>0,025</b>	0.6	0.7	0.8
<b>0,050</b>	0.9	0.8	1.1
<b>0,250</b>	2.9	2.5	1.9
<b>0,500</b>	<b>5.2</b>	<b>5.3</b>	<b>3.4</b>
<b>0,750</b>	9.1	10.7	8.1
<b>0,950</b>	21.3	29.7	26.4
<b>0,975</b>	25.0	36.6	35.2
<b>0,990</b>	36.2	42.1	50.4

# Evaluatie van de momenteel geteste antistof types 8, 9N en 15B

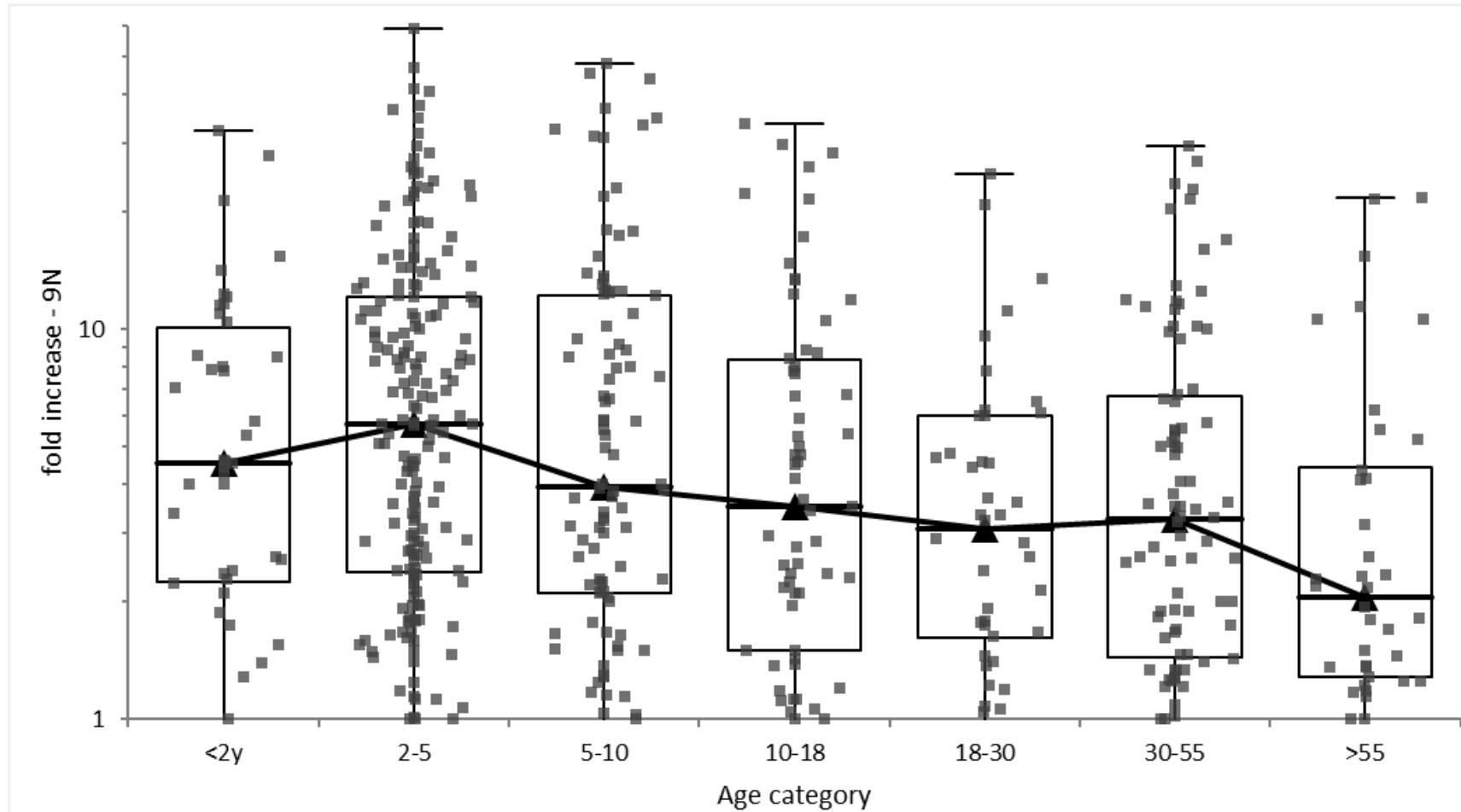
	<b>Fold increase (alle stalen)</b>		
<b>Percentiel</b>	<b>Type 8</b>	<b>Type 9N</b>	<b>Type 15B</b>
<b>0,010</b>	0,8	0,8	0,6
<b>0,025</b>	0,9	0,9	0,7
<b>0,050</b>	1,0	1,0	0,8
<b>0,250</b>	2,7	1,8	1,1
<b>0,500</b>	<b>6,8</b>	<b>4,0</b>	<b>1,8</b>
<b>0,750</b>	12,6	9,9	4,0
<b>0,950</b>	30,6	26,0	10,0
<b>0,975</b>	36,4	33,0	14,2
<b>0,990</b>	47,2	41,5	19,0

# Evaluatie van de momenteel geteste antistof types 8, 9N en 15B

Type 9N  
Post vaccinatie concentratie



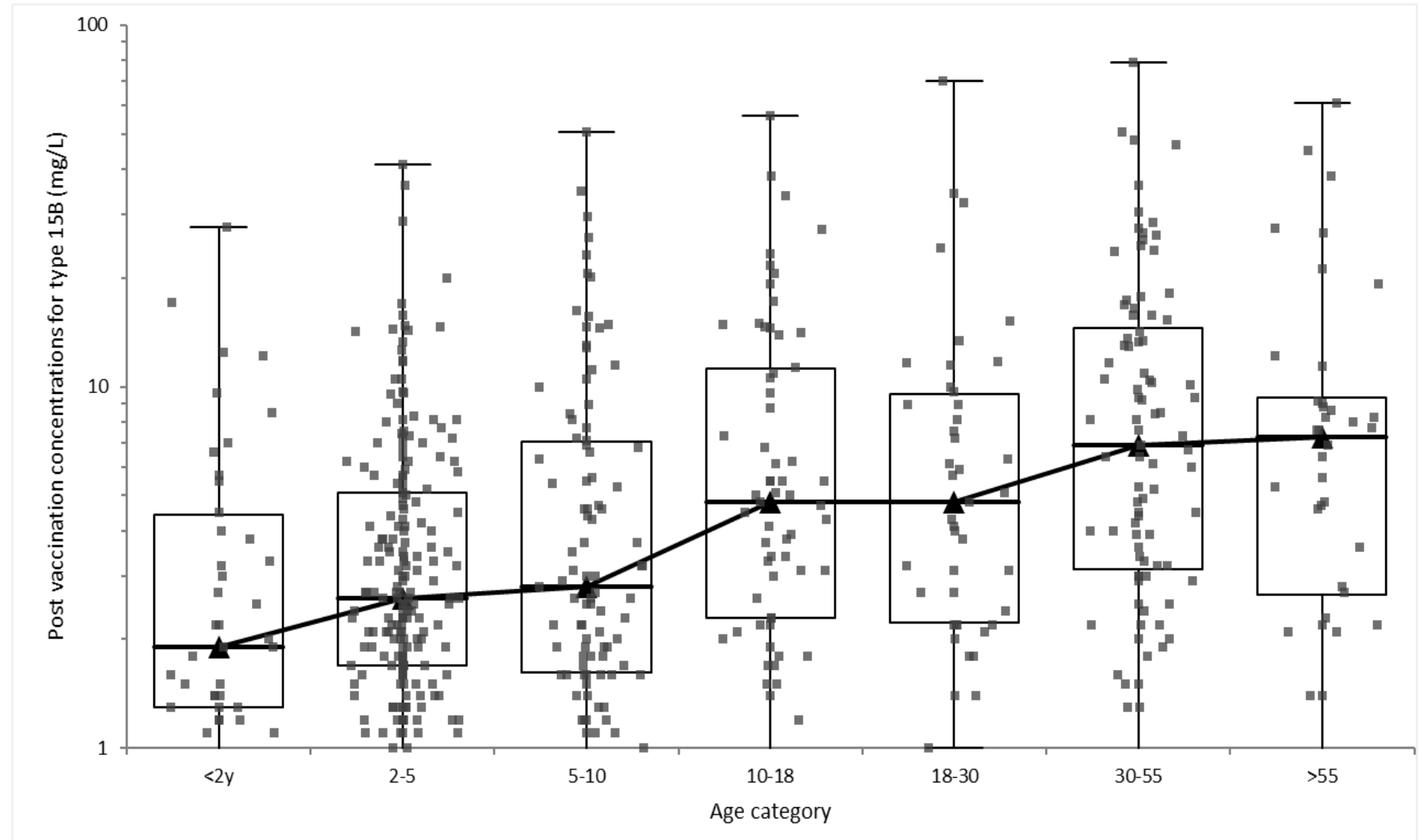
# Evaluatie van de momenteel geteste antistof types 8, 9N en 15B



Type 9N  
Fold increase

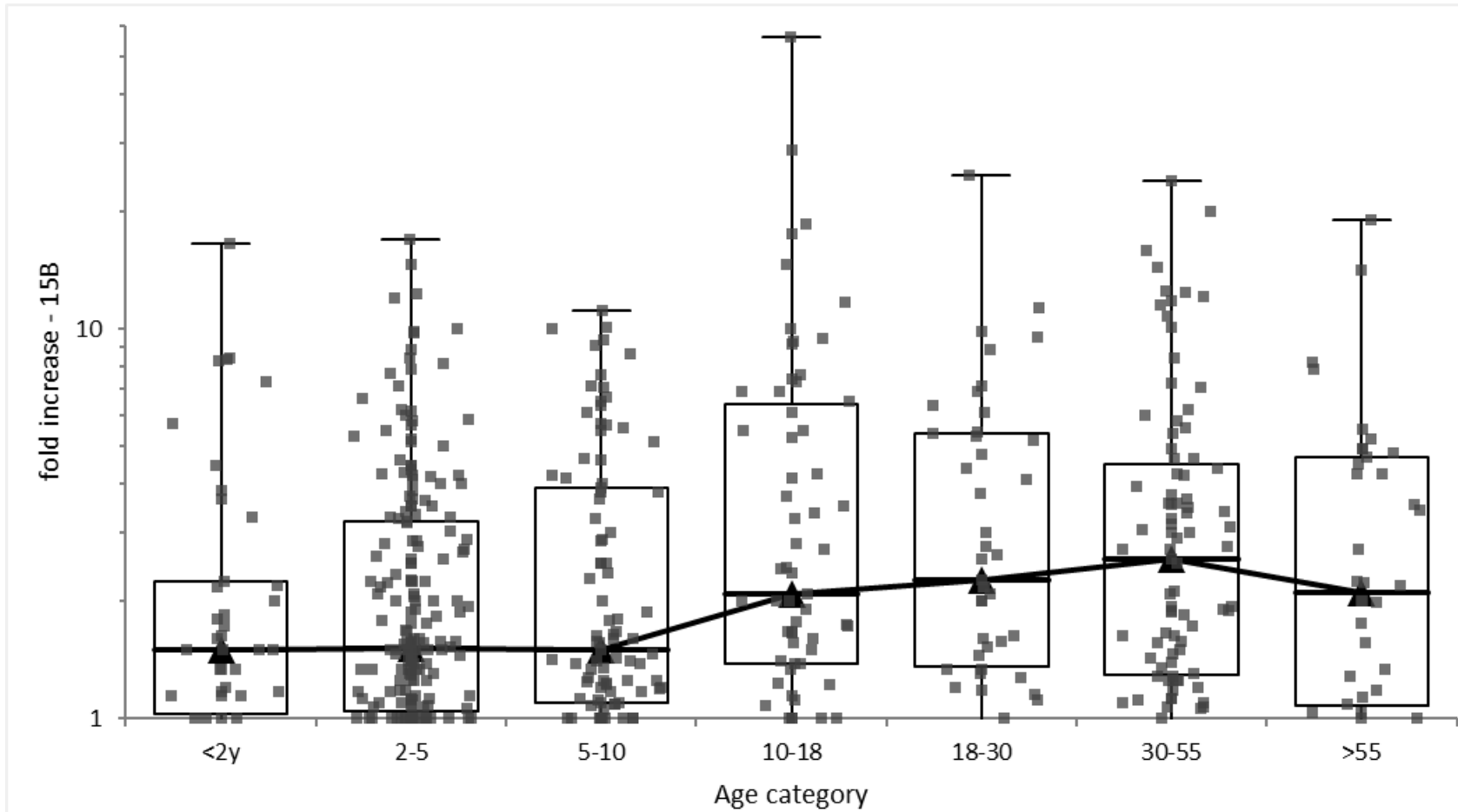
# Evaluatie van de momenteel geteste antistof types 8, 9N en 15B

Type 15B  
Post vaccinatie concentratie



# Evaluatie van de momenteel geteste antistof types 8, 9N en 15B

Type 15B  
Fold increase





# Evaluatie van de momenteel geteste antistof types 8, 9N en 15B

Selectie van patiënten waarbij slechts 1 type een post vaccinatie concentratie had van minder dan 1.3 mg/L (n=91)

Type	Alle (n=91)	<2 (n=11)	2-5 (n=34)	5-10 (n=12)	10-18 (n=7)	18-30 (n=3)	30-55 (n=16)	>55 (n=8)
<b>8</b>	20 (22%)	1 (9%)	3 (9%)	2 (17%)	1 (14%)	1 (33%)	<b>8 (50%)</b>	<b>4 (50%)</b>
<b>9N</b>	26 (29%)	1 (9%)	5 (15%)	2 (17%)	<b>5 (71%)</b>	<b>2 (67%)</b>	7 (44%)	4 (50%)
<b>15B</b>	<b>45 (49%)</b>	<b>9 (82%)</b>	<b>26 (76%)</b>	<b>8 (67%)</b>	1 (14%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)

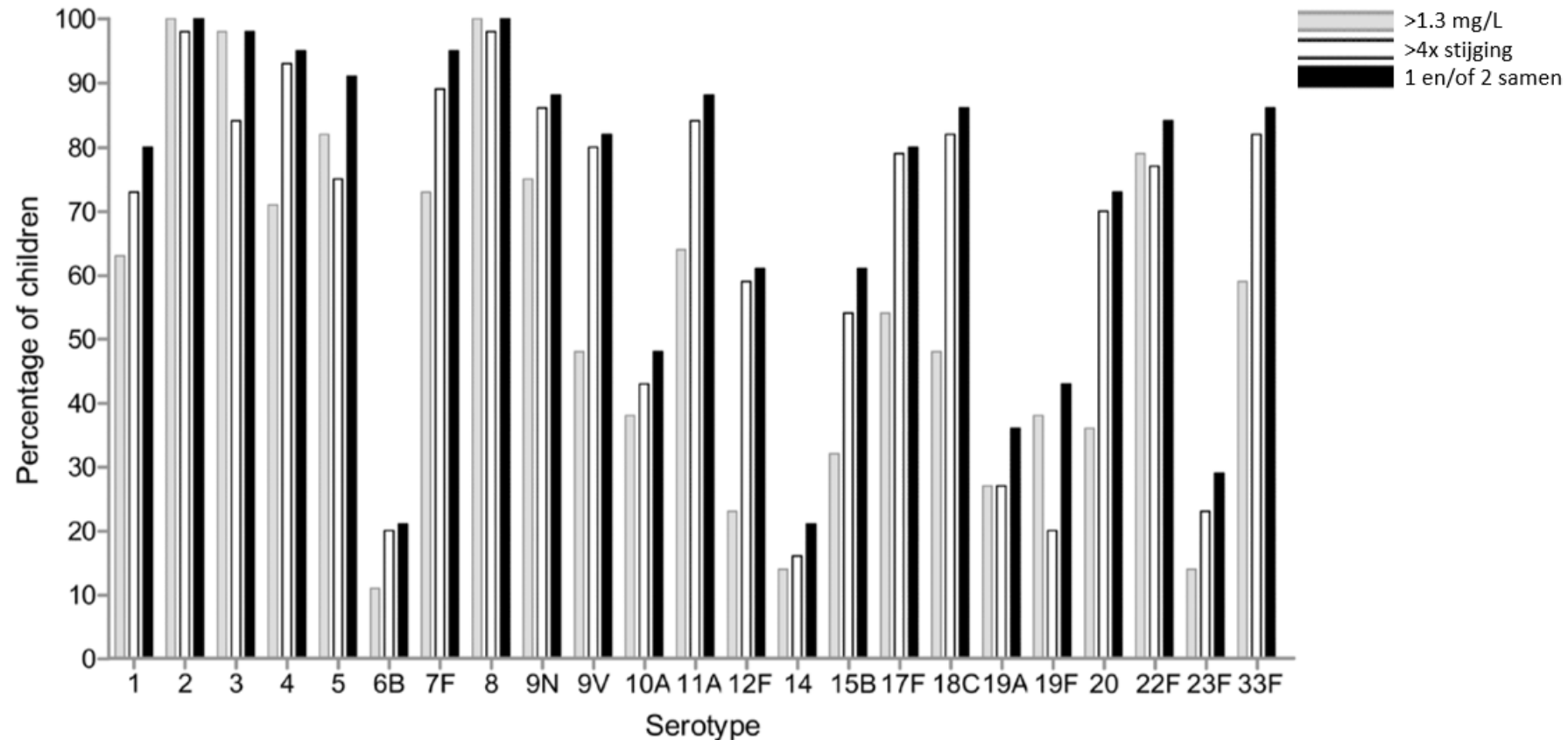
# Evaluatie van de momenteel geteste antistof types 8, 9N en 15B

Selectie van patiënten waarbij slechts 1 type een fold increase van minder dan 2 had (n=217)

Type	Alle (n=217)	<2 (n=22)	2-5 (n=88)	5-10 (n=38)	10-18 (n=18)	18-30 (n=14)	30-55 (n=29)	>55 (n=8)
8	13 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)	2 (11%)	3 (21%)	5 (17%)	2 (25%)
9N	29 (13%)	1 (5%)	5 (6%)	3 (8%)	3 (17%)	5 (36%)	8 (28%)	4 (50%)
15B	175 (81%)	21 (95%)	83 (94%)	34 (89%)	13 (72%)	6 (43%)	16 (55%)	2 (25%)

# Evaluatie van de momenteel geteste antistof types 8, 9N en 15B

Immunogeniciteit van de verschillende serotypes bij 56 gezonde kinderen



# Evaluatie van de momenteel geteste antistof types 8, 9N en 15B

Serotypes	Age groups				
	<2 yrs (n = 14)	2-5 yrs (n = 44)	6-10 yrs (n = 25)	11-16 yrs (n = 10)	Adults (n = 10)
1	16.8 (4.0-44.4)	12.8 (0.3-70.8)	21.4 (1.2-140.0)	3.6 (0.9-8.1)	4.5 (1.2-13.2)
3	6.8 (1.0-19.1)	4.3 (0.6-15.6)	4.4 (0.3-13.6)	4.0 (1.3-12.9)	3.2 (0.2-9.7)
4	17.9 (2.7-62.7)	18.3 (0.8-174.3)	11.2 (0.8-40.0)	6.4 (0.9-40)	4.0 (0.6-13.9)
6B	4.9 (0.9-29.5)	5.0 (0.3-31.9)	6.1 (0.7-55.7)	5.2 (0.8-11.8)	5.9 (1.6-7.4)
9V	9.0 (0.6-23.0)	21.6 (1.0-261.0)	14.3 (0.9-68.0)	4.4 (1.1-15.3)	4.5 (2.0-8.1)
14	2.4 (0.2-7.4)	7.6 (0.1-58.9)	14.7 (0.5-91.0)	33.9 (0.1-94.9)	20.3 (1.0-64.9)
18C	26.1 (1.0-121.6)	21.6 (0.2-302.0)	14.8 (1.0-86.8)	4.5 (0.8-12.9)	11.5 (2.9-17.5)
19F	4.6 (0.5-11.0)	6.7 (0.4-41.0)	5.5 (1.0-25.5)	4.3 (0.8-11.7)	7.7 (0.2-51.2)
23F	3.4 (0.9-10.0)	6.1 (0.2-49.1)	6.9 (1.0-39.4)	2.4 (0.3-7.2)	3.3 (0.4-9.2)

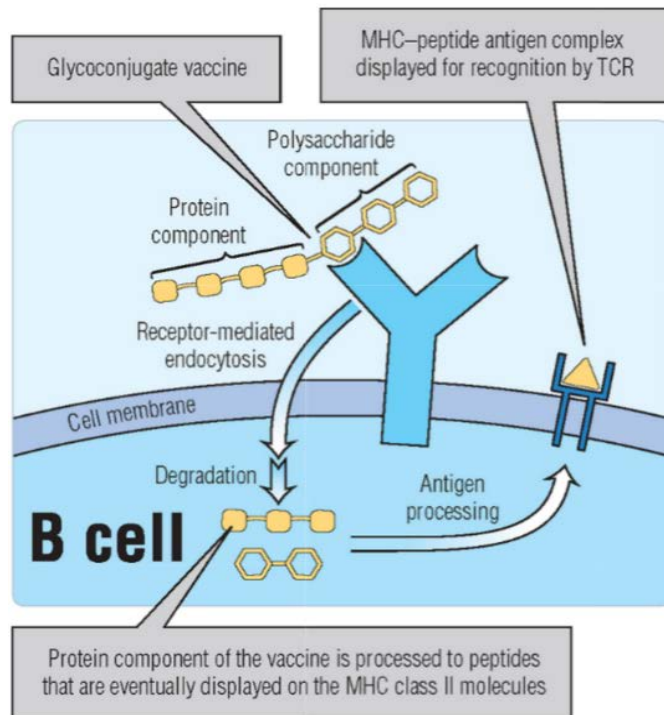
Values are mean fold increase (range).

# Evaluatie van de momenteel geteste antistof types 8, 9N en 15B

- ! interpretatiecriteria: veralgemeend en onafhankelijk van
  - type
  - (leeftijd)
  - (assay)
- Type 15B lijkt minder goed te kunnen discrimineren tussen patiënten met en zonder SPAD
- Respons op type 15B lijkt leeftijdsafhankelijk
- Beperkingen:
  - geen gouden standaard
  - D/SPAD onder andere gebaseerd op antistof respons

# Mogelijke kapseltypes (Pneumovax 23 vaccin)

- Beperkingen n.a.v. Prevenar 13
  - Geconjugeerd vaccin, 13 valent
  - Opgenomen in basisvaccinatieschema K&G



Gevolg: T-cel afhankelijke immuunrespons  
(met memory B-cellen: snelle stijging antilichamen bij hernieuwd contact)

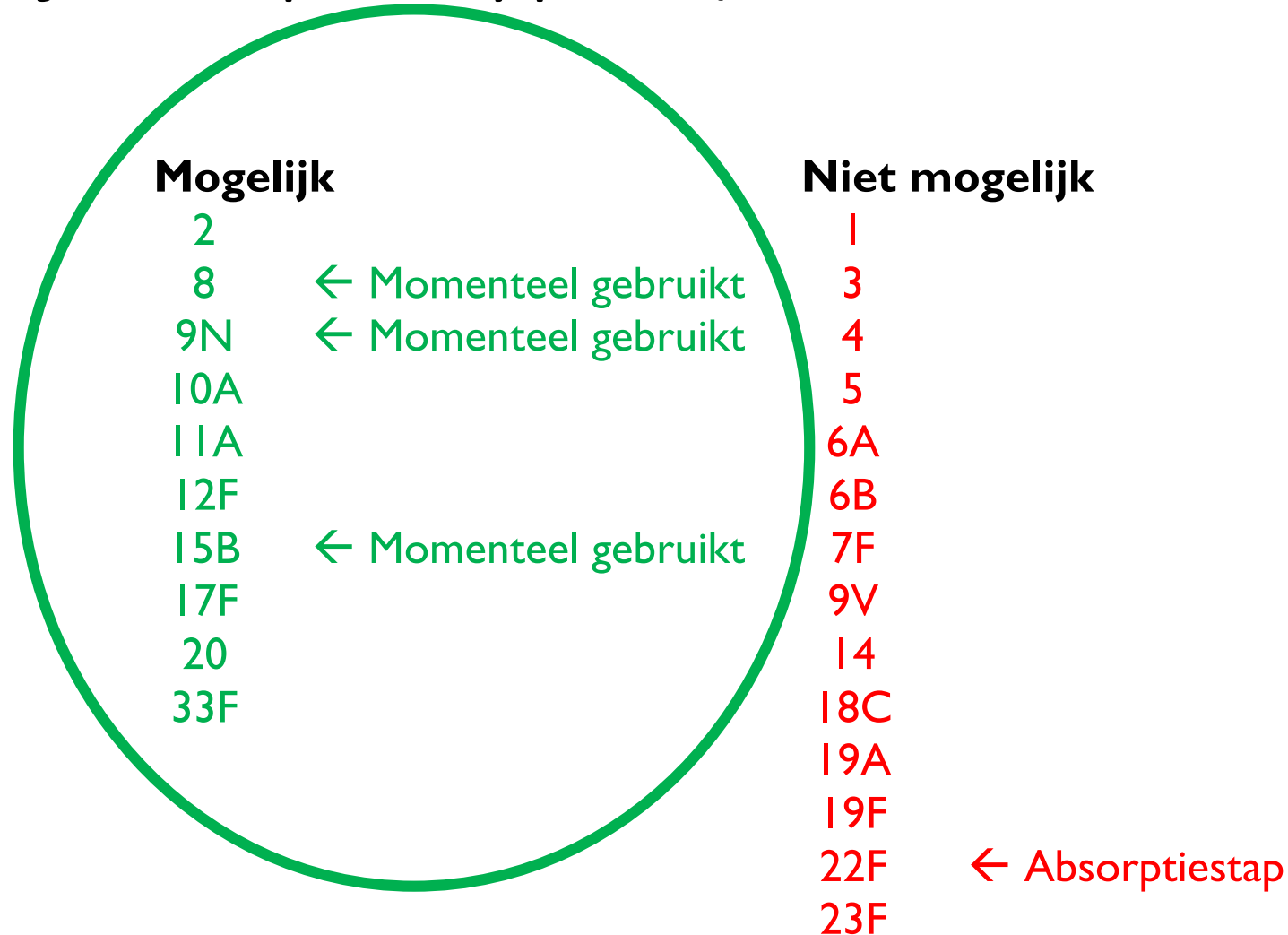


Invloed op antilichaamconcentratie na een  
(diagnostische) vaccinatie met Pneumovax 23

# Mogelijke kapseltypes (Pneumovax 23 vaccin)

- Beperkingen door de ELISA assay
  - Om antilichamen die niet type-specifiek zijn te verwijderen, wordt het serum eerst in contact gebracht met het C-polysacharide en **type 22F**, waarop deze niet-specifieke AL binden

# Mogelijke kapseltypes (Pneumovax 23 vaccin)





# Andere mogelijke types

- Theoretisch: 2, 10A, 11A, 12F, 17F, 20, 33F
- 230 stalen kinderen voor + na vaccinatie in SSI Denemarken uitgevoerd, AAAAI\* criteria voor SPAD:
  - 10A
  - 17F
  - 20
  - 33F
- (uitgevoerd op Luminex xMAP assay)

\*American Academy of Allergy, Asthma & Immunology

# Andere mogelijke types: 10A

Selectie routinestalen met goede respons 8 en 9N + stalen SSI

10A Voor (OD)	10A Na (OD)	8 Voor	8 Na	9N Voor	9N Na	15B Voor	15B Na	Fold 10	Fold 8	Fold 9N	Fold 15B	
1,4	1,1	0,7	4,2	1,3	8,7	1,2	2,9	0,8	6,0	6,7	2,4	
1,2	1,6	0,5	6,6	1,0	20,0	2,4	2,5	1,4	13,2	20,0	1,0	
1,1	1,5	0,6	9,8	4,8	32,4	1,3	1,5	1,3	16,3	6,8	1,2	
1,8	2,7	0,6	4,8	1,0	2,3	1,1	1,1	1,5	8,0	2,3	1,0	
0,9	0,9	0,4	1,8	0,7	1,4	1,3	1,2	1,0	4,5	2,0	0,9	
1,3	3,6	0,4	4,8	0,5	4,2	1,9	1,3	2,7	12,0	8,4	0,7	
1,2	1,4	0,4	3,7	0,7	3,8	1,5	1,2	1,2	9,3	5,4	0,8	
1,0	3,6	0,3	5,2	0,7	3,2	0,9	1,3	3,6	17,3	4,6	1,4	
1,0	1,6	0,3	7,9	0,3	11,4	0,6	1,0	1,6	26,3	38,0	1,7	
1,6	2,4	0,8	2,0	1,5	3,5	1,8	2,6	1,4	2,5	2,3	1,4	
0,9	2,0	0,6	6,0	1,1	3,6	1,6	2,4	2,1	10,0	3,3	1,5	
1,3	3,4	0,6	10,0	2,2	10,0	5,4	5,3	2,6	16,7	4,5	1,0	
0,8	1,1	0,8	22,2	3,7	8,6	1,8	1,8	1,4	27,8	2,3	1,0	
3,4	3,4	0,7	6,5	1,7	3,7	4,5	3,7	1,0	9,3	2,2	0,7	
Median:	<b>1,2</b>	<b>1,8</b>	<b>0,6</b>	<b>5,6</b>	<b>1,1</b>	<b>4,0</b>	<b>1,6</b>	<b>1,7</b>	<b>1,4</b>	<b>11,0</b>	<b>4,6</b>	<b>1,0</b>

**!Voor 10A:**  
Geen standaard  
Geen QC

# Andere mogelijke types

- 17F, 20 en 33F zijn andere mogelijke types
- Nog aan te kopen

# Studie

- Klinische gegevens
  - het aantal bovenste en onderste luchtweginfecties
  - de aard van de infecties (bacterieel of viraal)
  - de geïsoleerde kiemen
  - de aanwezigheid van bronchiëctasieën
  - de behandeling (bv. immuunglobuline substitutie)
  - de aanwezigheid van andere aandoeningen (bv. auto-immuunziekte).
  - immuunglobuline dosages
  - IgG subklasse dosages
  - immuunfenotyperingen (aantal B-, T- en NK-cellen en bijhorende subsets)

# Verdere optimalisatiemogelijkheden

- Interpretatie respons afhankelijk per type?
- Twee voldoende immunogene types genoeg?
- Andere polysacharide vaccins?
  - Bv. Typherix