

Humorale en cellulaire immuunrespons na influenza vaccinatie bij patienten met vermoeidheid na de behandeling van kanker en bij patienten met het chronisch vermoeidheidssyndroom.

Gepubliceerd: 20-08-2010 Laatste bijgewerkt: 03-05-2024

Door middel van deze exploratieve studie willen we antwoord krijgen op de volgende vragen: • Verschilt de humorale of cellulaire immuunrespons na influenza vaccinatie bij vermoeide patiënten (met VNK of CVS) van niet-vermoeide patiënten? • Verschilt...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON35062

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Griepstudie VNK en CVS

Aandoening

- Overige aandoening
- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

moeheid, Vermoeidheid

Aandoening

Chronisch vermoeidheidssyndroom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Nederlandse Kankerbestrijding (KWF)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chronisch vermoeidheidssyndroom, Immuunrespons, Influenza vaccinatie, Vermoeidheid na kanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bij elke bloedafname zal er gekeken worden naar het hemoglobine gehalte, de trombocyten en het aantal en de differentiatie van de leukocyten. Dit onderzoek zal plaatsvinden in het UMC St. Radboud in Nijmegen.

De rest van het bloed zal onderzocht worden door het TIL (Tumor Immunologisch Laboratorium verbonden aan het UMC St. Radboud) en de afdeling Virologie van het UMC St. Radboud in Nijmegen. Hierbij wordt gekeken of er daadwerkelijk een immuunrespons tegen het vaccin heeft plaatsgevonden na vaccinatie. Humorale- (antilichamen) en cellulaire (T-cel gemedieerde) reacties op het influenza vaccin zullen worden gemeten.

Bij het eerste bezoek zal er 20 ml extra bloed worden afgenomen (2,5 ml voor BSE, 3 ml voor alkalische fosfatase, ALAT, CK, Na, K, Ca, UK, CRP en F, 3 ml voor bicarbonaat, 3 ml voor ferritine, 2 ml voor glucose, 3,5 ml voor TSH en T4V en 3 ml voor albumine) om te screenen of er geen verklaringen te vinden

zijn in het bloed die de vermoeidheid zouden kunnen verklaren, zoals anemie of hyperthyreoïdie.

Secundaire uitkomstmaten

N.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Moeheid tijdens -maar ook lang na- curatieve behandeling voor kanker is een ernstig en invaliderend probleem. De prevalentie van vermoeidheid bij kankerpatiënten die chemo- en/of radiotherapie ondergaan wordt geschat op 70 tot 96%. Van de ziektevrije kankerpatiënten blijft 20 tot 40% vermoeid op de lange termijn, dat wil zeggen minimaal 1 jaar na het afronden van de behandeling. Deze patiënten geven aan dat moeheid een frequent voorkomende klacht is die de kwaliteit van leven beperkt. Eigenschappen van de tumor of de behandeling ervan lijken tot op heden niet gerelateerd te zijn aan de vermoeidheid. Echter, patiënten die alleen een operatie hebben ondergaan hebben minder kans om vermoeid te blijven op de lange termijn en patiënten die met meer agressieve behandelingen zijn behandeld hebben een grotere kans om na deze behandelingen vermoeid te blijven. De literatuur suggereert dat cognitieve gedragstherapie, speciaal ontwikkeld voor patiënten met vermoeidheid na kanker (VNK), en een home-based fysiek activiteitenprogramma, effectieve behandelopties zijn voor VNK.

Hoewel het nu mogelijk is om VNK effectief te behandelen, is er tot dusver geen oorzaak gevonden voor VNK. Er zijn verschillende hypothesen beschreven die VNK zouden kunnen verklaren, waaronder disregulatie van serotonine in de hersenen, disregulatie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as, verstoring van de biologische klok, afwijkingen in het spier/ATP-metabolisme en activatie van de nervus vagus. Een andere mogelijke verklaring voor VNK is dat patiënten met VNK een (subtiële) verstoring hebben in de immuunrespons. Activatie van het immuunsysteem, als reactie op de tumor of op de behandeling ervan, leidt tot het vrijkomen van cytokines en andere immuunfactoren. Cytokines spelen een kritieke rol in de aangeboren en de verworven immuunrespons, maar mediëren ook symptomen zoals vermoeidheid. De meeste van deze veranderingen in immuunparameters normaliseren na het afronden van de behandeling, maar de mogelijkheid bestaat dat er (subtiële) verschillen blijven bestaan die VNK (deels) zouden kunnen verklaren. Schubert et al publiceerde in 2007 een review over de associatie tussen kankergerelateerde vermoeidheid en de aanwezigheid van ontstekingsmarkers in het bloed en vond een significant positieve correlatie tussen kankergerelateerde vermoeidheid en niveaus van

ontstekingsmarkers in de circulatie. Naast (subtiele) verschillen in cytokine levels tussen vermoeide en niet-vermoeide ziektevrije kankeroverlevenden zijn er ook aanwijzingen in de literatuur dat er variaties bestaan tussen deze twee groepen in het voorkomen van cytokine producerende cellen in het bloed. Een andere patiëntengroep die last heeft van ernstige vermoeidheidsverschijnselen zijn patiënten met het chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS). De geschatte wereldwijde prevalentie van CVS is 0.4-1%. Nederland telt in totaal tenminste 100.000 patiënten met chronische vermoeidheid, waarvan 30.000 tot 40.000 met CVS. In tegenstelling tot vermoeidheid bij patiënten met VNK is er bij patiënten met CVS geen duidelijk uitlokkend moment aan te wijzen voor de vermoeidheid. Er is sprake van CVS als: er ernstige, aanhoudende of telkens terugkerende vermoeidheidsklachten aanwezig zijn die niet aanzienlijk verbeteren door rust en die niet het gevolg zijn van voortdurende inspanning, de vermoeidheid heeft geleid tot forse afname van vroegere niveaus van beroepsmatig, sociaal en/of persoonlijk functioneren, voor deze klachten is geen lichamelijk verklaring te vinden en de klachten bestaan tenminste zes maanden.

Ook voor patiënten met CVS is er cognitieve gedragstherapie ontwikkeld, die bewezen effectief is, maar ook het pathofysiologisch mechanisme achter CVS is nog steeds niet duidelijk. Hypotheses die CVS zouden kunnen verklaren zijn onder andere morfologische en metabole verschillen in het brein, verminderde centrale activatie van spieren, een neuroendocriene verstoring of een cognitieve dysfunctie als reactie op een bepaalde stimulus. Een andere hypothese is dat de functie van het centrale zenuwstelsel zou zijn aangedaan, wat het resultaat zou zijn van een abnormale immuunrespons. Er zijn reeds studies uitgevoerd die bewijs hebben gezocht voor een verstoring in immuniteit in patiënten met CVS: een verstoorde cytokines huishouding, een verlaagde functie van specifieke ontstekingscellen, de aanwezigheid van autoantilichamen en een verlaagde T-cel respons op specifieke antigenen is gerapporteerd. Het is dus goed mogelijk dat er ook in deze patiëntengroep (subtiele) verstoringen bestaan in de immuunrespons, welke de vermoeidheid (deels) zouden kunnen verklaren.

Hoewel er dus overeenkomsten bestaan tussen patiënten met VNK en patiënten met CVS, zijn ook verschillen aan te wijzen tussen beide patiëntengroepen. Patiënten met CVS scoren namelijk problematischer met betrekking tot vermoeidheid, functionele beperkingen, fysieke activiteit, pijn en self-efficacy.

De vraag is derhalve of VNK en CVS te verklaren zijn door eenzelfde immunologisch pathofysiologisch mechanisme. Nog niet eerder is de immuunrespons van beide patiëntengroepen (VNK en CVS) rechtstreeks met elkaar vergeleken. Met behulp van de hier voorgestelde exploratieve studie willen we meer inzicht krijgen in de werking van de humorale en de cellulaire immuunrespons bij patiënten met VNK en CVS. Een ideale situatie om het immuunsysteem te bestuderen is in een geactiveerde staat, zoals na vaccinatie. In deze studie zullen wij het griepvaccin gebruiken om het immuunsysteem te activeren en bestuderen.

Doel van het onderzoek

Door middel van deze exploratieve studie willen we antwoord krijgen op de volgende vragen:

- Verschilt de humorale of cellulaire immuunrespons na influenza vaccinatie bij vermoeide patiënten (met VNK of CVS) van niet-vermoeide patiënten?
- Verschilt de humorale of cellulaire immuunrespons na influenza vaccinatie tussen patiënten met VNK en patiënten met CVS?

Onderzoeksopzet

De immuunrespons op de griepvaccinatie is het grootst bij de eerste vaccinatie. Deze studie richt zich daarom op patiënten/gezonde controles die nog niet eerder een griepvaccinatie hebben ontvangen. De nationale influenzavaccinatie vindt ieder jaar plaats tussen half oktober en half november. Patiënten/gezonde controles die meedoen aan het onderzoek hebben tot op heden nog nooit, of hebben dit jaar voor de eerste maal, een oproep ontvangen van de huisarts voor de influenzavaccinatie. De patiënt/gezonde controle beslist uiteraard zelf of hij deel wil nemen aan de studie en daarmee ook of hij de vaccinatie al dan niet wil ontvangen.

Bij 20 patiënten met VNK en bij 20 patiënten met CVS zal gekeken worden naar het effect van vermoeidheid op de immuunrespons na influenza vaccinatie. Als controle groep voor patiënten met VNK zullen 20 patiënten zonder VNK, maar bij wie wel kanker voorkomt in de ziektegeschiedenis, meedoen aan het onderzoek. Tevens zullen 20 gezonde controles gevraagd worden deel te nemen, bij wie geen kanker in de ziektegeschiedenis voorkomt en bij wie geen sprake is van CVS. De verschillende groepen zullen zo goed mogelijk gematched worden op leeftijd en geslacht.

Het onderzoek vindt plaats in het UMC St. Radboud te Nijmegen. Alle patiënten zijn in dit ziekenhuis onder behandeling geweest voor kanker (patiënten met VNK en patiënten zonder VNK) of zijn verwezen naar het Nijmeegs Kenniscentrum Chronische Vermoeidheid (NKCV; patiënten met CVS). De gezonde controles zullen via huisartsenpraktijken worden benaderd. Er zal een minimale leeftijd van 18 jaar en een maximale leeftijd van 60 jaar aangehouden worden. Sinds 2008 krijgen alle mensen die 60 jaar of ouder zijn een influenzavaccinatie aangeboden.

Mensen die in aanmerking komen om als gezonde controle deel te nemen aan het onderzoek zullen via hun huisarts worden benaderd met uitleg over de studie. Deze personen krijgen de vraag of zij, indien zij nog nooit eerder een oproep hebben gehad voor de griepvaccinatie of indien zij voor de eerste maal een oproep zullen ontvangen vanwege de leeftijd, deel willen nemen aan het onderzoek in de griepvaccinatie-periode.

Patiënten die in aanmerking komen voor het onderzoek zullen via hun behandelaar

worden benaderd met uitleg over de studie. De patiënten krijgen de vraag of zij, indien zij nog nooit eerder een oproep hebben gehad voor de griepvaccinatie of indien zij voor de eerste maal een oproep zullen ontvangen, deel willen nemen aan het onderzoek in de griepvaccinatie-periode. Indien de patiënt en/of de gezonde controle toestemming geeft voor het onderzoek wordt er een afspraak gemaakt op de polikliniek Medische Oncologie bij de onderzoeksassistente en tevens zal de huisarts van de patiënten geïnformeerd worden over het onderzoek.

De 1e afspraak (dag 1) zal plaatsvinden tussen half oktober en half november, omdat dit de periode is waarin landelijk de griepvaccinatie plaatsvindt. Indien mogelijk zullen de afspraken gecombineerd worden met routine controles in het UMC St. Radboud. De patiënt/gezonde controle zal gevraagd worden een lijstje mee te nemen van het huidige medicatiegebruik en van de twee weken daarvoor. Op de polikliniek zal, nadat het informed consent formulier getekend is, 103 ml bloed afgenomen worden en zal de patiënt/gezonde controle een korte vragenlijst invullen over het huidige medicatiegebruik (zie bijlage 1). Hierna zal de patiënt/gezonde controle van de onderzoeksassistente de influenzavaccinatie krijgen. De patiënt/gezonde controle zal gevraagd worden om contact op te nemen met de onderzoeksassistente in geval van symptomen van influenza, zodat de ernst en de duur van de klachten vastgelegd kunnen worden. Vervolgens zal op dag 8 en dag 22 van het onderzoek de patiënt opnieuw naar de polikliniek komen voor bloedafname, 83 ml per keer, door de onderzoeksassistente.

De bloedafnames zullen zo veel mogelijk gecombineerd worden met eventuele reguliere bloedprikken. Verdere controles van de patiënten zullen verlopen volgens het normale routine schema bij de eigen oncoloog.

In april zal de onderzoeksassistente nog één maal telefonisch contact hebben met de patiënt/gezonde controle om na te gaan of er mogelijk een infectie met influenza heeft plaatsgevonden in het afgelopen half jaar.

Patiënten/gezonde controles zullen, indien gewenst, een reiskostenvergoeding ontvangen voor dit onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

De belasting bestaat met name uit de tijdsinvestering voor de bezoeken aan het UMC St. Radboud plus de bloedafnames en de griepprik. De griepprik kan de eerste dag wat pijn, roodheid of een lichte zwelling veroorzaken op de plaats van de prik (de bovenarm). Dit gaat vanzelf over binnen één tot twee dagen. De griepprik kan geen griep veroorzaken. Klachten als lusteloosheid, hoofdpijn en verhoging zijn zeldzaam, maar kunnen voorkomen op de dag nadat de griepprik is toegediend. Als de exclusiecriteria in acht worden genomen, zijn er verder geen risico's verbonden aan deelname aan deze studie.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Geen indicatie voor influenza vaccinatie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een afweerstoornis of een allergie tegen kippeneiwit

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-09-2010
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	NL31631.091.10