

Effecten van immunostimulatie met GM-CSF of IFN- γ ; op immuunparalyse na humane endotoxinemie.

Een parallel gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie.

Gepubliceerd: 10-05-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Primaire doelstelling: Het primaire doel van de studie is om de effecten van GM-CSF/IFN- γ ; vast te stellen op de in vivo immuunparalyse veroorzaakt door humane endotoxinemie. Dit zal worden bepaald door het meten van plasmaspiegels van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Immuunstoornissen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON35765

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Effecten van GM-CSF/IFN- γ ; op immuunparalyse

Aandoening

- Immuunstoornissen NEG
- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Bloedvergiftiging, sepsis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Endotoxinemie, GM-CSF, IFN- γ , immunoparalyse, LPS

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is het verschil in de LPS-geïnduceerde toename in de plasma TNF- α concentratie tussen dag 1 en dag 7 gedurende experimentele endotoxinemie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn de plasmaspiegels van andere ontstekingsmediatoren, ex vivo productie van inflammatoire mediators door gestimuleerde leukocyten, monocyt HLA-DR expressie, NF- κ B activering door ROS / RNS, transcriptionele activiteit van leukocyten, wijzigingen in fenotype of genexpressie veroorzaakt door andere mechanismen dan veranderingen in de onderliggende DNA-sequentie (epigenetica), urinaire markers van tubulaire schade, twitch transdiafragmatische druk, ziektescore, bloeddruk, hartslag en temperatuur.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sepsis is een groot medisch probleem met een hoog sterftecijfer. Productie van

pro-inflammatoire mediators kunnen resulteren in hemodynamische instabiliteit, stollingsafwijkingen en orgaanfunctie. Eerder onderzochte therapieën voor sepsis waren gericht op remming van pro-inflammatoire mediators. Het grote merendeel van deze studies hebben geen gunstige effecten van dit soort therapieën laten zien. Dit zou te wijten kunnen zijn aan het feit dat de meerderheid van de septische patiënten niet bezwijkt aan de initiële pro-inflammatoire "hit", maar op een later tijdstip sterven in een ernstige immunosuppressieve staat. Deze zogenaamde 'immunoparalyse', die patiënten uiterst gevoelig voor secundaire infecties maakt, is een gevolg van contra-regulatorische anti-inflammatoire pathways in reactie op de eerste pro-inflammatoire reactie. Interferon-gamma (IFN- γ) en granulocyte macrophage-colony-stimulating factor (GM-CSF) zijn medicijnen met een immunostimulerende werking. Er is gebleken dat GM-CSF monocyten HLA-DR expressie en ex vivo endotoxine-geïnduceerde pro-inflammatoire cytokineproductie in patiënten met ernstige sepsis kan verhogen. Uit recente pilotstudies in septische patiënten blijkt verder dat langdurige monocytendeactivatie kan worden verminderd door de behandeling van septische patiënten met immunostimulantia, zoals GM-CSF en IFN- γ . Gecontroleerde, biomarker-geleide studies gericht op het werkingsmechanisme van immunostimulerende therapieën in een gestandaardiseerd model zijn echter nog niet uitgevoerd.

Onze onderzoeksgroep heeft eerder aangetoond dat endotoxine toediening in gezonde vrijwilligers leidt tot uitgesproken immunosuppressie. Het humane endotoxinemie model kan zo dus dienen als een gestandaardiseerd model voor sepsis-geïnduceerde immunoparalyse. Verder hebben tot op heden alle studies de "immunusstatus" van de patiënt geanalyseerd met behulp van ex vivo stimulatie van leukocyten of flowcytometrie-analyse van circulerende leukocyten verkregen uit de immunogecompromitteerde gastheer. Wij hebben onlangs aangetoond dat na endotoxine toediening, de ex vivo hyporesponsiviteit van leukocyten binnen een dag verdwenen is terwijl de in vivo respons op endotoxine minstens 2 weken aanhoudt. Deze data geeft aan dat ex vivo metingen de in vivo situatie niet nauwkeurig weergeven. In het huidige project willen we de effecten van IFN- γ en GM-CSF op immunoparalyse na endotoxinemie onderzoeken (zowel in vivo als ex vivo) in een parallel dubbelblinde placebo-gecontroleerde gerandomiseerde studie.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: Het primaire doel van de studie is om de effecten van GM-CSF/IFN- γ vast te stellen op de in vivo immunoparalyse veroorzaakt door humane endotoxinemie. Dit zal worden bepaald door het meten van plasmaspiegels van diverse pro- en anti-inflammatoire cytokines en de beoordeling van het verschil in de LPS-geïnduceerde cytokine respons tussen dag 1 en 7. De primaire uitkomstmaat is het verschil in de LPS-geïnduceerde toename in de plasma TNF- α concentratie tussen dag 1 en dag 7 gedurende experimentele endotoxinemie.

Secundaire doelstelling (en): Er zijn 8 secundaire doelstellingen:

1. Het bepalen van de effecten van GM-CSF/IFN- γ op ex vivo gevoeligheid van leukocyten voor verschillende inflammatoire stimuli.
2. Het bepalen van de effecten van GM-CSF/IFN- γ op monocyt HLA-DR expressie.
3. Het bepalen van de effecten van GM-CSF/IFN- γ op de activatie van nucleair factor-kB (NF-kB) door reactieve zuurstof- en stikstofradicalen '(ROS en RNS).
4. Het bepalen van de effecten van GM-CSF/IFN- γ op inflammatoire transcriptionele pathways (dmv microarrays).
5. Het bepalen van de effecten van GM-CSF/IFN- γ op veranderingen in fenotype en genexpressie veroorzaakt door andere mechanismen dan veranderingen in de onderliggende DNA-sequentie (dmv epigenetica).
6. Het bepalen van de effecten van GM-CSF/IFN- γ op (subklinische) tubulaire schade die optreedt tijdens endotoxinemie.
7. Het bepalen van de effecten van GM-CSF/IFN- γ op LPS-geïnduceerde klinische symptomen (ziektescore) en hemodynamische / temperatuur veranderingen.
8. Het bepalen van de effecten van endotoxine op (subklinische) diafragmafunctie en de effecten van GM-CSF/IFN- γ op endotoxine-geïnduceerde diafragma disfunctie.

Onderzoeksopzet

Parallele, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo-gecontroleerde interventie pilotstudie in gezonde mannelijke vrijwilligers tijdens herhaalde experimentele endotoxinemie. Zowel het mechanisme en de mate van herstel van de immuunparalyse kunnen verschillen tussen de GM-CSF en IFN- γ . Het gebruik van een parallel studiedesign stelt ons in staat om de effecten van GM-CSF en IFN- γ tegen een placebo-groep en head-to-head tegen elkaar te bepalen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle proefpersonen (n = 18) krijgen tweemaal een intraveneuze bolus endotoxine (E. coli O:113 LPS, 2 ng/kg) toegediend met een interval van 6 dagen (LPS toediening op dag 1 en 7). Proefpersonen zullen op dag 2, 4 en 6 GM-CSF (4 μ g / kg / dag subcutaan, n = 6), IFN- γ (100 μ g / dag subcutaan, n = 6) of placebo (NaCl 0,9% subcutaan, n = 6) ontvangen op een gerandomiseerde, dubbelblinde wijze

Inschatting van belasting en risico

Bij de screening worden een medisch interview, lichamelijk onderzoek en een ECG verricht. Verder wordt er bloed geprikt. Toediening van LPS veroorzaakt

griep-achtige symptomen gedurende ongeveer 4 uur. In ons centrum hebben reeds meer dan 150 mensen LPS toegediend gekregen (meer dan 250 injecties). Er is daarom veel ervaring met dit model. Wereldwijd wordt het humane endotoxinemiemodel gezien als een veilig model, er zijn nooit lange-termijneffecten gerapporteerd. Toediening van GM-CSF en IFN- γ leidt niet tot bijwerkingen in gezonde vrijwilligers. Er wordt een slokdarmkatheter geplaatst voor de meting van twitch transdiafragmale druk. Om twitch transdiafragmale druk op te wekken zal cervicale magnetische stimulatie worden uitgevoerd. In totaal zal 600 ml bloed worden afgenomen gedurende 8 dagen in de studie en er zal urine worden verzameld. De vrijwilligers hebben geen direct voordeel van de studie. Er wordt op de experiment dag een arterieel en veneus infuus geprikt. Hierbij zou een hematoom kunnen ontstaan. Tevens zijn tintelingen in een vinger beschreven. Proefpersonen hebben geen direct voordeel van deelname aan de studie. Er zal een vergoeding worden betaald.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 10
6500 HB Nijmegen
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 10
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)

- Leeftijd ≥ 18 and ≤ 35
- Man
- Gezond

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gebruik van medicatie.
- In het verleden allergische reactie op GM-CSF/ IFN- γ .
- Roken.
- Spontane vagale collaps.
- Voorgeschiedenis of symptomen van cardiovasculaire ziekte
- (Familiaire) geschiedenis van myocardinfarct of beroerte < 65 jaar.
- ECG afwijkingen
- Hypertensie (RR systolisch > 160 of RR diastolisch > 90).
- Hypotensie (RR systolisch < 100 of RR diastolisch < 50).
- Nierfunctiestoornissen (plasma kreatinine $> 120 \mu\text{mol/l}$).
- Leverenzymafwijkingen of positieve hepatitis serologie.
- Positieve HIV serologie
- Geschiedenis die kan wijzen op immuundeficiëntie.
- Ziekte met koorts in de week voor de start van het onderzoek (eerste LPS challenge).
- Deelname aan een ander geneesmiddelonderzoek of bloeddonatie in de 3 maanden voorafgaand aan de LPS challenge.
- Chronisch hikken (langer dan 15 minuten in de laatste 6 maanden)
- Pre-existente spierziekte (aangeboren of verworven) of ziekte / afwijkingen die bekend geassocieerd zijn met myopathie inclusief diabetes en auto-immuunziekten.
- Ziekten aan de longen
- Pathologie aan de bovenste luchtwegen/oesofagus
- Recente (< 1 maand) neusbloeding
- Schade aan de nervus frenicus
- Metalen objecten in het lichaam (pacemaker, splinters, metalen hechtingen)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	24-05-2011
Aantal proefpersonen:	18
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Immukine
Generieke naam:	Interferon-gamma
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Leukine
Generieke naam:	Recombinant GM-CSF
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
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
EudraCT	EUCTR2011-001126-20-NL
CCMO	NL36068.091.11
Ander register	volgt