

De effecten van BCG-vaccinatie op de aangeboren immuunrespons en op immuunparalyse bij gezonde vrijwilligers. Twee proof-of-principle studies.

Gepubliceerd: 13-01-2014 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

In de huidige studie, willen we door middel van 2 experimenten de effecten van BCG vaccinatie op de aangeboren immuunrespons bij de mens in vivo onderzoeken. In het eerste experiment willen wij onderzoeken of BCG-vaccinatie de aangeboren immuunrespons...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40604

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Effecten van BCG op de immuunrespons

Aandoening

- Immuunstoornissen NEG
- Bacteriële infectieziekten

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: BCG, immuunparalyse, LPS, Sepsis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Eenmalige LPS-toediening:

Het primaire eindpunt van dit experiment is het verschil in de LPS-geïnduceerde toename in de plasma TNF- α concentratie na LPS-toediening tussen BCG-gevaccineerde proefpersonen en proefpersonen die placebo toegediend kregen.

Herhaalde LPS-toediening:

Het primaire eindpunt van dit experiment is het verschil in de LPS-geïnduceerde toename in de plasma TNF- α concentratie volgend op de eerste en tweede LPS-toediening tussen BCG-gevaccineerde proefpersonen en proefpersonen die placebo toegediend kregen.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksvariabelen bestaan uit andere inflammatoire cytokines (waaronder IL-6 en IL-10), de ex vivo respons van leukocyten op verschillende inflammatoire stimuli, het fenotype van circulerende monocysten, inflammatoire transcriptionele pathways (gebruik makend van qPCR/microarrays), epigenetische veranderingen in witte bloedcellen, ziekte score, gemiddelde arteriële 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 kan resulteren in hemodynamische instabiliteit, stollingsafwijkingen en orgaandysfunctie. 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-regulatoire anti-inflammatoire pathways in reactie op de eerste pro-inflammatoire reactie. Immunoparalyse wordt dan ook steeds meer erkend als de overheersende immunodysfunctie bij sepsis. Als gevolg daarvan is reconstitutie van immunocompetentie een nieuw en veelbelovend therapeutisch doel om uitkomst in sepsis patiënten te verbeteren.

Bacille Calmette - Guérin (BCG) is een van de meest toegediende vaccins wereldwijd . Naast de bescherming tegen tuberculose zijn er aanwijzingen dat vaccinatie met BCG een aantal extra gunstige niet-specifieke immunologische effecten heeft. De onderliggende immunologische mechanismen zijn niet volledig opgehelderd. Recent werd aangetoond dat monocytën functioneel kunnen worden geherprogrammeerd door vaccinatie met BCG. Productie van pro-inflammatoire cytokinen door monocytën geïsoleerd uit vrijwilligers na BCG-vaccinatie, bleek te zijn verbeterd bij ex vivo stimulatie met niet verwante pathogenen, zelfs maanden na BCG-vaccinatie. De waargenomen effecten met betrekking tot de modulatie van het aangeboren immuunsysteem worden 'aangeleerde immuniteit' genoemd. Na stimulatie met een ziekteverwekker, wordt ook het aangeboren immuunsysteem voorbereid om sneller en efficiënter te reageren op een secundaire (en niet-gerelateerde) stimulus, zelfs maanden later.

Rekening houdend met deze versterkende effecten van BCG op de aangeboren afweer, zou vaccinatie met BCG een mogelijke kandidaat zijn voor de behandeling van sepsis geïnduceerde immunoparalyse. De effecten van BCG-vaccinatie op de aangeboren immunorespons bij de mens zijn echter tot nu toe enkel aangetoond ex vivo. Het moet nog worden vastgesteld of deze bevindingen kunnen worden geëxtrapoleerd naar de humane in vivo situatie, omdat uit eerdere data van onze groep blijkt dat ex vivo metingen de in vivo situatie niet nauwkeurig weerspiegelen. Het humane endotoxemie model, waarbij gezonde vrijwilligers lipopolysaccharide (LPS) toegediend krijgen afkomstig van *Escherichia coli*, wordt veel gebruikt om de effecten van systemische ontsteking bij mensen in vivo te bestuderen en wordt beschouwd als een veilige en zeer reproduceerbare methode om de aangeboren immunorespons onderzoeken. Bovendien leidt LPS

toediening tot een hyporesponsieve toestand bij een tweede LPS toediening. Dit wordt "endotoxine tolerantie" genoemd, en lijkt sterk op sepsis geïnduceerde immunoparalyse zodat het derhalve gebruikt kan worden gebruikt als model voor therapeutische interventies.

Omdat de beoogde doelgroep voor deze nieuwe therapie, sepsis patiënten, immuungecompromitteerd zijn kan het gebruik van een levend verzwakt vaccin zoals BCG een potentieel risico van gedissemineerde mycobacteriële infectie met zich meebrengen. Daarom zullen we γ bestraalde (geïnactiveerd) BCG vaccin in deze studie gebruiken. Recente nog ongepubliceerde resultaten van de groep van Prof Netea laten zien dat γ -bestraalde BCG vaccinatie een vergelijkbaar effect heeft op het trainen van monocytten als het levende vaccin.

Doel van het onderzoek

In de huidige studie, willen we door middel 2 experimenten de effecten van BCG vaccinatie op de aangeboren immuunrespons bij de mens in vivo onderzoeken. In het eerste experiment willen wij onderzoeken of BCG-vaccinatie de aangeboren immuunrespons van gezonde vrijwilligers op eenmalige toediening van LPS beïnvloed. In het tweede experiment willen we onderzoeken of BCG-vaccinatie de tolerante toestand waargenomen bij een tweede LPS toediening kan omkeren. Ons doel is om uiteindelijk deze resultaten te vertalen naar klinische toepassingen om bijvoorbeeld patiënten met sepsis geïnduceerde immuunparalyse te behandelen.

Primaire doelstelling van het experiment met éénmalige LPS-toediening:
Om de effecten van γ -bestraalde BCG-vaccinatie te bepalen op de immuunrespons na LPS toediening in vivo bij gezonde vrijwilligers.

Primaire doelstelling van het experiment met herhaalde LPS-toediening:
Om de effecten van γ bestraald BCG-vaccinatie op endotoxine tolerantie veroorzaakt door menselijke endotoxinemie te bepalen.

Er zijn 5 secundaire doelstellingen:

1. Om de effecten van γ -bestraalde BCG-vaccinatie op de ex vivo respons van leukocyten te bepalen op verschillende inflammatoire stimuli.
2. Om de effecten van γ -bestraalde BCG-vaccinatie op het fenotype van circulerende monocytten (bijv. expressiepatroon van celoppervlakte receptoren door gebruik van flowcytometrie) te bepalen.
3. Om de effecten van γ -bestraalde BCG-vaccinatie op de inflammatoire cascade (met behulp van qPCR / microarrays) te bepalen.
4. Om de effecten van γ -bestraalde BCG-vaccinatie op epigenetische veranderingen, waaronder H3K4 trimethylatie, van circulerende immuuncellen te bepalen

5. Om de effecten van γ bestraald BCG-vaccinatie op LPS-geïnduceerde klinische symptomen (ziekte score) en hemodynamische / temperatuurveranderingen te bepalen.

Onderzoeksopzet

1. Eenmalige LPS-toediening

Een gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde pilotstudie bij gezonde vrijwilligers.

In deze pilot-studie, zullen we 20 gezonde vrijwilligers includeren. Op dag 1, zullen 10 proefpersonen met γ -bestraald BCG gevaccineerd worden, en 10 proefpersonen met placebo. Op dag 6 zullen alle proefpersonen vervolgens LPS toegediend krijgen.

2. Herhaalde LPS-toediening

Een gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde pilotstudie bij gezonde vrijwilligers. Deze studie zal plaatsvinden nadat studie 1 is volbracht, en de resultaten terug gekoppeld aan de medisch ethische commissie. In deze pilot-studie, zullen 16 gezonde vrijwilligers geïncubeerd worden. Alle proefpersonen zullen op dag 1 LPS toegediend krijgen. Op dag 3 zullen 8 proefpersonen vervolgens gevaccineerd worden met γ bestraald BCG, en 8 proefpersonen met placebo. Op dag 8 zullen vervolgens alle proefpersonen een 2e LPS toediening krijgen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Eenmalige LPS toediening: Alle proefpersonen (n=20) zullen dubbel-blind gerandomiseerd worden om of γ - bestraalde BCG-vaccinatie (n=10) of placebo (NaCl 0.9% subcutaan, n=10) op dag 1 te krijgen. Op dag 6 zullen alle proefpersonen vervolgens LPS toegediend krijgen (LPS derived from E coli O:113, 1 ng/kg). Herhaalde LPS toediening: Alle proefpersonen (n=16) zullen dubbel-blind gerandomiseerd worden om of γ - bestraalde BCG-vaccinatie (n=10) of placebo (NaCl 0.9% subcutaan, n=10) op dag 3 te krijgen. Alle proefpersonen (n=16) zullen eerst LPS toegediend krijgen op dag 1 (LPS derived from E coli O:113, 2 ng/kg). Op dag 8 zullen alle proefpersonen voor een 2e keer LPS toegediend krijgen (LPS derived from E coli O:113, 2 ng/kg).

Inschatting van belasting en risico

Bij de screening worden een medisch interview, lichamelijk onderzoek en een ECG verricht.

BCG is wereldwijd een van de meest toegediende vaccins en word goed verdragen door gezonde vrijwilligers. Lokale bijwerkingen worden vaak gezien maar zijn niet ernstig. Om ernstige systemische effecten van het vaccin te voorkomen, ie gedissemineerde mycobacteriële infectie, zal een γ -bestraald (geïnactiveerd) BCG substraat gebruikt worden. Seroconversie en dus een positieve mantoux test

wordt beschreven in 41.8% van de BCG-gevaccineerde personen wat in de loop der jaren afneemt tot 21.2% na 10 jaar. In het geval van seroconversie kan een mantoux test niet gebruikt worden in de diagnostiek van tuberculose. Andere diagnostiek zoals Quantiferon of een rontgenfoto van de longen blijft echter voorhanden.

Toediening van LPS veroorzaakt griep-achtige symptomen gedurende ongeveer 4 tot 6 uur. Gedurende endotoxemia, zullen de gezonde vrijwilligers gemonitord worden op de "research unit" van de intensive care. Zij zullen een arterieel infuus krijgen om gemakkelijker te kunnen monitoren en bloed af te nemen. Het arterieel infuus zal onder locale anesthesie (2% lidocaïne) geplaatst worden. Een veneus infuus zal ook geplaatst worden om vocht en LPS te kunnen toedienen. Wereldwijd wordt het humane endotoxinemiemodel gezien als een veilig model, er zijn nooit lange-termijneffecten gerapporteerd. Lipopolysacharide 2 ng/kg is de meest gebruikte dosering bij humane toediening, alhoewel hogere doseringen (bijvoorbeeld 4 ng/kg) ook al zijn toegediend zonder dat er lange termijn bijwerkingen optraden. In 18 humane endotoxemia studies uitgevoerd in ons centrum (zie IMPD), hebben wij 2 ng/kg toegediend. In één studie (CMO 2006/166) hebben we oplopende LPS doseringen in 5 opeenvolgende dagen toegediend (0.2, 0.5, 1, 2, and 2 ng/kg). Omdat wij veronderstellen dat BCG-vaccinatie de immunrespons op LPS toediening zal versterken, zullen wij in het eerste experiment met de eenmalige LPS toediening slechts de halve dosering LPS toedienen. In de tweede studie waarin we de effecten van BCG-vaccinatie op immuunparalyse willen onderzoeken zullen we de normale dosering van 2 ng/kg gebruiken aangezien de proefpersonen pas gevaccineerd zullen worden na de eerste LPS-toediening en de immunrespons op de tweede LPS-toediening sterk onderdrukt is door de door de eerste LPS-toediening veroorzaakte "endotoxine tolerantie". Wij verwachten dat BCG-vaccinatie de immunrespons op de tweede LPS-toediening zal herstellen tot eenzelfde mate als bij de eerste LPS-toediening maar niet nog heviger aangezien wij in een eerdere studie met eenzelfde studie opzet (CMO 2011/105) krachtigere immuunstimulerende middelen werden toegediend (IFN-gamma en GM-CSF) om de endotoxine tolerantie te herstellen. IFN- γ bleek het beste om endotoxine tolerantie te herstellen maar versterkte de respons nooit meer dan bij de eerste LPS-toediening.

In het Radboud ziekenhuis hebben meer dan 370 vrijwilligers meer dan 445 LPS-injecties toegediend gekregen. Vandaar dat er in ons centrum voldoende ervaring is met dit model. Randomisatie zal bovendien gebeuren zodat gegarandeerd wordt dat er nooit 2 BCG-gevaccineerde proefpersonen tegelijk LPS toegediend zullen krijgen. Een arts en verpleegkundige zullen continu aanwezig zijn tijdens de experimenten en de proefpersonen zullen continu gemonitord worden (hartslag, bloeddruk, saturatie). Er zal in totaal maximaal 600ml bloed worden afgenomen. Dit is vergelijkbaar met andere studies waarbij nooit bijwerkingen werden gezien. Proefpersonen hebben geen direct voordeel van deelname aan de studie. Een proefpersonen vergoeding is voorzien.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein-Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein-Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
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)

- Schriftelijk informed consent
- Leeftijd ≥ 18 en ≤ 35 jaar
- Man
- Gezond

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Het gebruik van medicatie
- Voorgeschiedenis van BCG - vaccinatie
- Vaccinatie anders dan BCG binnen 3 maanden voorafgaand aan de studie of binnen onderzoeksperiode
- Roken
- Voorgeschiedenis van spontane vagale collaps
- Voorgeschiedenis van atriale of ventriculaire aritmie
- (Familiale) voorgeschiedenis van myocardinfarct of beroerte onder de leeftijd van 65 jaar
- Hartgeleidingsstoornissen op het ECG bestaande uit een 2e graads AV- blok of een complex bundeltakblok
- Hypertensie (gedefinieerd als systolische RR > 160 of diastolische RR > 90)
- Hypotensie (gedefinieerd als systolische RR < 100 of RR diastolische < 50)
- Verminderde nierfunctie (gedefinieerd als plasma creatinine > 120 micromol / l)
- Afwijkingen in de leverenzymen of positieve hepatitis serologie
- Medische voorgeschiedenis van een ziekte geassocieerd met immuundeficiëntie
- CRP > 20 mg / L , WBC > 12x10⁹ / L of klinisch significante acute ziekte, waaronder infecties, binnen 4 weken voor endotoxine toediening
- Deelname aan een geneesmiddelenstudie of bloeddonatie 3 maanden voorafgaand aan de LPS toediening
- Het gebruik van recreatieve drugs binnen 21 dagen voorafgaand aan de dag van LPS toediening
- Recente ziekenhuisopname of operatie onder algehele anesthesie (<3 maanden)
- Het niet toestaan dat de huisarts over deelname aan de studie wordt ingelicht

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 24-04-2014
Aantal proefpersonen: 36
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: γ-bestraald BCG vaccin

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-01-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-04-2014
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	EUCTR2013-005520-42-NL
CCMO	NL47558.091.13

Resultaten

Einddatum onderzoek:	01-11-2015
Totaal aantal deelnemers:	20