

De effecten van BCG vaccinatie op de door influenza vaccinatie uitgelokte immuun respons bij gezonde vrijwilligers. Een pilot proof-of-principle study

Gepubliceerd: 09-04-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het primaire doel: Om de effecten van BCG vaccinatie op de door influenza vaccinatie uitgelokte immuunrespons te bepalen bij gezonde vrijwilligers. Dit zal worden bepaald door de Th1/Th2 respons en antistof vorming te meten veroorzaakt door...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40818

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Effecten van BCG op de door influenza uitgelokte immuun respons.

Aandoening

- Immunodeficiëntiesyndromen
- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

de griep, Influenza infectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BCG, Getrainde immuniteit immunosenescence, Influenza

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is het verschil in influenza antistof titers 2 en 4 weken (± 2 dagen) na influenza vaccinatie, tussen de BCG-gevaccineerde proefpersonen en de proefpersonen in de controle groep.

Secundaire uitkomstmaten

- Proportie deelnemers in elke groep die seroprotectie bereiken 1, 2, en 4 weken na influenza vaccinatie.
- Proportie deelnemers in elke groep die seroconversie bereiken 1, 2, en 4 weken na influenza vaccinatie.
- IFN-gamma/IL-10 productie van witte bloedcellen die ex vivo gestimuleerd werden met geïnactiveerd influenza virus (0.1ug HA/ml), voor BCG vaccinatie, voor influenza vaccinatie, en 2 en 4 weken na influenza vaccinatie.
- Type 1 IFNs, IL-17 en IL-22 productie van witte bloedcellen die ex vivo gestimuleerd werden met geïnactiveerd influenza virus (0.1ug HA/ml), voor BCG vaccinatie, voor influenza vaccinatie, en 2 en 4 weken na influenza vaccinatie.
- Productie van andere inflammatoire stimuli (inclusief $\text{TNF}\alpha$, IL-1 β , IFN-gamma, IL-10, IL-17, IL-22) door witte bloedcellen die ex vivo gestimuleerd werden met m. tuberculosis (1ug/ml), s. aureus (1×10^6 microorganismen/ml), C. albicans (1×10^6 microorganismen/ml stam UC820), en geïnactiveerd influenza virus (0.1ug HA/ml), voor BCG vaccinatie,

voor influenza vaccinatie, en 2 en 4 weken na influenza vaccinatie

- Het fenotype van circulerende witte bloedcellen voor BCG vaccinatie, voor influenza vaccinatie, en 2 en 4 weken na influenza vaccinatie

- Inflammatoire transcriptionele transcriptional pathways (middels qPCR/microarrays), voor BCG vaccinatie, voor influenza vaccinatie, en 2 en 4 weken na influenza vaccinatie.

- Epigenetische veranderingen in witte bloedcellen voor BCG vaccinatie, voor influenza vaccinatie, en 2 en 4 weken na influenza vaccinatie.

- Subanalyses zullen worden gedaan tussen oudere en jongere proefpersonen op al deze parameters.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Influenza virus infectie leidt jaarlijks wereldwijd tot miljoenen gevallen van ernstige ziekte en een geschat aantal doden van 500.000. De mogelijkheid van een plotselinge uitbraak van een pandemie zorgt voor een nog grotere continue dreiging. Influenza management leunt op de jaarlijkse influenza vaccinatie. Antistoffen die door influenza vaccinatie gevormd worden neutraliseren echter vaak onvoldoende de huidige virus stammen doordat het virus snel kan muteren. Bovendien werkt influenza vaccinatie in oudere mensen minder goed en zal slechts 40-60% van de ouderen een effectieve antistof respons vormen door een leeftijd gerelateerde verminderde werking van het immuunsysteem (immunosenescence genoemd). Doordat de beschermende effecten van influenza vaccinatie dus beperkt zijn, zijn nieuwe middelen hard nodig om de door influenza vaccinatie uitgelokte immuunrespons, en de immuunrespons tegen de influenza infectie zelf, te versterken.

Er wordt beweerd dat voorafgaande vaccinatie met Bacille Calmette-Guérin (BCG) buiten het beschermende effect tegen tuberculose, ook de weerstand tegen andere infectieuze ziekten zou kunnen verhogen. Bij muizen leidde voorafgaande BCG vaccinatie tot een daling van de door influenza infectie veroorzaakte mortaliteit. Recent werden deze niet specifieke gunstige effecten van BCG vaccinatie pas aangetoond in verschillende gerandomiseerde klinische studies. Gelet op de versterkende effecten van BCG vaccinatie, zou voorafgaande BCG

vaccinatie een waardevolle strategie zijn om de door influenza vaccinatie uitgelokte immuunrespons, en de immuunrespons uitgelokt door een influenza infectie zelf, te verbeteren. Als dit inderdaad zo is, zou dit een gigantische impact hebben op de klinische praktijk wereldwijd.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel: Om de effecten van BCG vaccinatie op de door influenza vaccinatie uitgelokte immuunrespons te bepalen bij gezonde vrijwilligers. Dit zal worden bepaald door de Th1/Th2 respons en antistof vorming te meten veroorzaakt door influenza vaccinatie bij gezonde vrijwilligers die van tevoren gevaccineerd zijn met BCG.

Er zijn 6 secundaire doelen:

1. Om de effecten van BCG vaccinatie op de ex vivo product capaciteit van witte bloedcellen te meten die gestimuleerd werden met geïnactiveerd influenza virus, voor en na influenza vaccinatie.
2. Om de effecten van BCG vaccinatie op de ex vivo product capaciteit van witte bloedcellen te meten die gestimuleerd werden met verschillende niet gerelateerde inflammatoire stimuli, na influenza vaccinatie.
3. Om de effecten van BCG vaccinatie op het fenotype van circulerende witte bloedcellen te meten na influenza vaccinatie.
4. Om de effecten van BCG vaccinatie op inflammatoire transcriptionele pathways (bepaald middels qPCR/microarrays) te meten na influenza vaccinatie.
5. Om de effecten van BCG vaccinatie op epigenetische veranderingen van circulerende immuuncellen te meten, inclusief trimethylatie, na influenza vaccinatie.
6. Om te bepalen of leeftijd de immune modulerende effecten van BCG beïnvloed.

Onderzoeksopzet

Een gerandomiseerde dubbel-blinde placebo-gecontroleerde pilot studie bij gezonde menselijke vrijwilligers. In deze pilot studie zullen we 40 gezonde jonge (≥ 18 en ≤ 35 jaar), en 32 gezonde oudere (≥ 65 jaar) mannelijke vrijwilligers includeren. Proefpersonen zullen gerandomiseerd worden om ofwel BCG vaccinatie (n=20 jonge, n=16 oudere vrijwilligers) of placebo (NaCl 0.9%; n=20 jonge, n=16 oudere vrijwilligers) te krijgen, 2 weken later gevolgd door influenza vaccinatie (alle proefpersonen). Er zal op 6 verschillende dagen bloed geprikt worden om analyses mee te doen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Placebo/BCG vaccinatie gevolgd door influenza vaccinatie

Inschatting van belasting en risico

The risks for participation in this study are low. BCG- and influenza vaccination are worldwide administered to millions of people, and are very well tolerated. In total, a maximum of 280 ml blood will be obtained over a period of 6 weeks, which is not expected to result in side effects. Therefore, we feel that the remaining risks are acceptable and do not outweigh the scientific and medical relevance of this study. Subjects will visit the research unit of the Intensive Care 6 times in total.

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)

- Leeftijd ≥ 18 and ≤ 35 jaar of ≥ 65 jaar
- Mannelijk geslacht
- Gezond

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerdere blootstelling aan 'batrevac' influenza virus stammen, gemeten middels antistof titers. Blootstelling wordt gedefinieerd als antistof titers van $\geq 1:40$.
- Voorgeschiedenis van influenza vaccinatie in het jaar voorafgaand aan studie deelname
- Voorgeschiedenis van iBCG vaccinatie in de vijf jaar voorafgaand aan studie deelname
- Een Mantoux test in het jaar voorafgaand aan studie deelname
- Andere dan BCG of influenza vaccinatie in de drie maanden voorafgaand aan studie deelname
- Voorgeschiedenis van ziekte of huidig medicijn gebruik geassocieerd met een verminderd functioneren van het immuunsysteem
- Klinisch belangrijke acute ziekte in de vier weken voorafgaand aan studie deelname
- Deelname aan een medicijnen studie of bloeddonatie in de drie maanden voorafgaande aan studie deelname
- gebruik van drugs in de drie weken voorafgaand aan studie deelname
- Recente hospitalisatie of operatie met algehele narcose (< 3 maanden)
- Bekende chronische nier of leverziekten
- Latente of actieve tuberculose infectie

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd

Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	28-05-2014
Aantal proefpersonen:	72
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Bacille Calmette Guérin (BCG)
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Geïnactiveerd trivalent influenza vaccin (2013-2014)

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-05-2014
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	EUCTR2014-000966-23-NL
CCMO	NL48457.091.14
Ander register	volgt