

Immuunmodulerende effecten van Inuline-type fructans in een hepatitis B vaccinatie studie

Gepubliceerd: 19-08-2013 Laatst bijgewerkt: 15-05-2024

De huidige studie heeft 1 primair doel en 1 secundair doel:1: Het primaire doel van deze studie is om de effecten van ITF voedingsvezels met verschillende ketenlengtes en RSC op hepatitis B vaccinatie efficiëntie te analyseren. De belangrijkste...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41596

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Inuline-type fructans en immuunmodulatie

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

succes van eerste inenting, vaccinatie efficiëntie

Aandoening

vaccination efficacy in healthy individuals

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Carbohydrate Competence Center; Top Instituut Food and Nutrition

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: hepatitis B, inuline, vaccinatie, voedingsvezel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Hepatitis B vaccinatie-specifieke antilichaam titers:

Bloedmonsters van 10 ml per tijdstip van alle vrijwilligers zal worden afgenomen op dag 21 en 35 van de studie t.b.v. het meten van antilichaam titers, d.m.v. gebruik van ELISA hepatitis B antilichaam-specifieke microtiter platen.

Secundaire uitkomstmaten

1: Perifere immuun cel populaties:

Bloedmonsters (10 ml lithium heparine buizen) van alle vrijwilligers zullen worden afgenomen op dag 0, 7 en 14, voor analyse van veranderingen in immuuncel populaties. Het bloed zal in vitro worden gestimuleerd met een algemene activator (PMA) om alle T-helper cellen te stimuleren, of ongestimuleerd gelaten worden als controles. De immuun cellen worden aangekleurd met fluorescent gelabelde antilichamen en veranderingen in immuuncel populaties (zoals T-helper cellen of Natural Killer cellen) worden gemeten m.b.v. flow cytometrie.

2: Feces parameters:

Feces monsters worden wekelijks verzameld door de vrijwilligers vanaf dag 0 t/m dag 35. Sterile containers en spatels zullen voor dit doeleind worden meegegeven aan de vrijwilligers door de principle investigators en de monsters worden steriel afgesloten bewaard door de vrijwilligers bij -20°C en naar het UMCG gebracht op dag 7, 14, 21, en 35. IgA metingen in de feces zullen worden uitgevoerd m.b.v. capture ELISA assays. Concentraties van korte keten vetzuren in de feces zullen worden bepaald en karakterisatie van de fecale bacterie populaties zal geschieden middels HIT-chip/pyrosequencing.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Gezondheids-bevorderende effecten van voedingsvezels staan de laatste jaren vol in de belangstelling in de wetenschappelijke wereld. Voedingsvezels zitten in vele producten zoals ontbijtgranen, brood, pasta en groenten. Hoog gedoseerde voedingsvezel inname is geassocieerd met een verlaagd sterftecijfer in patiënten die lijden aan hart-en vaatziekten, ziekten aan het verteringsstelsel en niet-cardiovasculaire niet-kanker gerelateerde ontstekingsziekten (Jacobs et al. 2007, Park et al. 2011, Chuang et al. 2012). Deze verbanden zijn gevonden in zowel mannen als vrouwen en bestaan in de meeste landen, zelfs na zorgvuldige correctie voor mogelijke confounding factoren (verstorende factoren) zoals levensstijl en verschil in dagelijks voedingspatroon (Landberg. 2012). Helaas zijn in al deze bovengenoemde studies alleen mengsels van verschillende voedingsvezels getest in plaats van elke voedingsvezel apart te testen. Hierdoor is het nu nog onbekend welke typen voedingsvezel aan deze effecten ten grondslag liggen. Er is een dringende vraag naar onderzoek waarbij specifieke voedingsvezels apart van elkaar getest worden (Landberg. 2012) om zo een beter inzicht te krijgen in welke mechanismen en welke moleculen de gunstige gezondheidseffecten bewerkstelligen. Er zijn verschillende typen voedingsvezel. In deze studie zullen Inulin-type fructans (ITFs) en Resistant Starch Corn (RSC) worden bestudeerd.

Inuline-type fructans (ITFs) zijn een specifiek soort voedingsvezels, die vaak gewonnen worden uit chichorei wortel of suikerbieten. Wanneer deze voedingsvezels aan het dagelijks dieet worden toegevoegd, wordt het immuunsysteem in de darm gestimuleerd, treden minder infecties op en worden zelfs symptomen van colitis (Leenen and Dieleman. 2007) en allergiën (Schouten

et al. 2011) verminderd. ITFs worden tegenwoordig in veel voedingsmiddelen verwerkt. Voordat de gezondheidseffecten van ITFs bekend waren werden deze vezels ook reeds vaak en op een veilige manier gebruikt als suiker- en vetvervangers in light producten (Hidaka et al. 1991).

ITFs staan bekend als prebioticum, dat wil zeggen dat ze de groei en functie van goede darmbacteriën bevorderen zoals lactobacilli (Leenen and Dieleman. 2007, Casellas et al. 2007) en bifidobacteriën (Leenen and Dieleman. 2007, Lindsay et al. 2006). De gunstige effecten van deze vezels worden toegeschreven aan de stimulatie van deze bacteriën en aan de toegenomen concentratie in de darm van de fermentatie producten die de bacteriën uitscheiden zoals korte keten vetzuren (Meijer et al. 2010, Vinolo et al. 2011). Door de toename van deze bacteriën en hun korte keten vetzuren wordt het immuunsysteem beïnvloed. Dit is onder andere te meten aan een toename in Immunglobuline A (IgA)-producerende plasma cellen (Guilliano et al. 2001, Woof. 2002), een toegenomen of verbeterde fagocytose (Nagl et al. 2002), en een toename in de verhouding van T lymfocyten en Natural Killer cellen (Reid et al. 2003, Ouwehand et al. 2002).

Uit eigen recent onderzoek in onze groep blijkt echter dat ITFs niet alleen indirect via bacteriën werken, maar dat ze ook direct immuuncellen kunnen activeren. ITFs binden aan specifieke pattern recognition receptors (PRR) op humane immuuncellen waardoor deze geactiveerd worden. PRRs zijn belangrijke sensoren van het immuunsysteem en bepalen of een immuunreactie op gang komt. De best gekarakteriseerde familie van PRRs is die van de Toll-like receptoren (TLRs). In experimenten met humane reporter cellen voor TLRs hebben we waargenomen dat ITFs specifieke TLRs aanschakelen, en met name TLR2. De activatie van TLRs wordt als belangrijk gezien, omdat TLR signalering in dendritische cellen in de darm er voor zorgt dat de opname en presentatie van antigenen verhoogd wordt (Veldhoen et al. 2008)

waardoor er alerter en sterker gereageerd kan worden op ziekteverwekkers. In onze resultaten was het waargenomen effect afhankelijk van de ketenlengte van de gebruikte ITFs. Korte keten ITFs induceerden een meer ontstekingsremmend effect op humane immuuncellen (leukocyten geïsoleerd uit bloed), terwijl lange keten ITFs juist meer de immuunreactie stimuleerden. Met name in de ratio IL-10/IL-12 vonden we verschillen, en deze ratio wordt vaak als maat genomen voor de immuunbalans; wanneer deze hoog is is de respons ontstekingsremmend, en wanneer deze laag is, is de respons meer immuun activerend. Onze data suggereren niet alleen dat er directe effecten zijn op de immuuncellen maar ook dat vezels met verschillende ketenlengtes mogelijk in vivo ook verschillende effecten kunnen hebben op het immuunsysteem. Tijdens een practicum voor bachelor studenten van Levenswetenschappen kon als onderdeel van het immunologie onderwijsprogramma het eigen bloed geanalyseerd worden met behulp van flow cytometrie. Wij hebben de studenten gevraagd of ze tijdens dit practicum 8g per dag korte keten ITFs zouden willen consumeren als onderdeel van hun practicum*. Uit de resultaten die de studenten vonden in dit experiment bleek dat in deze kleine studie, bij een korte termijn inname van slechts 7 dagen reeds verschillende trends te zien waren in de immuuncel populaties; de frequentie van T helper 1 (Th1) cellen en van regulatoire T cellen lieten

beide een verhoging zien ten opzichte van de eigen controle. Dit heeft ons doen besluiten een groter experiment op te zetten om deze resultaten verder te kunnen onderzoeken.

Het andere vezel supplement dat in deze studie wordt bestudeerd is RSC. Van eerdere experimenten die zijn uitgevoerd in het UMCG en op de universiteit van Wageningen op het gebied van Th1 en Th2 immune skewing is bekend dat RSC een sterk Th1 stimulerend vezel is (zie hiervoor ook C2. Samenvatting amendement). Resistant Starch is starch (zetmeel) dat niet verteerd wordt in de dunne darm, en zodoende de dikke darm binnenkomt. Resistant Starch is een type voedingsvezel dat in veel verschillende (plantaardige) voedingsproducten wordt gevonden, zoals bonen, hele groenten, graanproducten en rijst. Er zijn vier verschillende types resistant starch: RS1, RS2, RS3 en RS4. Inname van resistent starch is mogelijk gunstig voor metabole (glycemische) controle en reductie van eetlust (Robertson 2012, Bodinham 2010, Bodinham 2014). Ook is er een rol in de reductie van inflammatie gesuggereerd (Higgins 2014, Moreau 2003). De fermentatie van resistant starch vindt met name plaats in het proximale colon. De fermentatie van resistant starch resulteert in de productie van short chain fatty acids (SCFAs) (Cummings 1987) Tot nu toe heeft er slechts weinig onderzoek plaatsgevonden naar de potentieel immunomodulerende capaciteit van resistant starch (Vos 2007). De keuze van het vezel RSC in dit vaccinatie protocol vergroot het window om door het vezel gemediteerde toename van de vaccinatie effectiviteit waar te nemen. Gezien de data van de experimenten die in het UMCG en op de universiteit van Wageningen zijn uitgevoerd op het gebied van Th1 en Th2 immune skewing, lijkt RSC een goed beargumenteerde keuze te zijn om de Th1 respons te stimuleren.

Om meer robuuste en functionele effecten van ITF en RSC op het immuunsysteem te kunnen aantonen, includeren we een vaccinatie studie in het huidige protocol. Vaccinatie efficiëntie studies worden vaak gebruikt om immuun-stimulerende effecten van voedingssupplementen te kunnen aantonen (Olivares et al. 2007, Soh et al. 2010) en is daarom een geaccepteerd model om de effecten van voedsingsvezel op het immuunsysteem te testen. Omdat onze resultaten laten zien dat ITFs TLR2 activeren, en bekend is dat deze receptor betrokken is bij het stimuleren van opname van antigenen (Blander and Medzhitov. 2006, Underhill et al. 1999), en tevens omdat we toegenomen trends hebben waargenomen voor Th1 en regulatoire T cellen, verwachten wij dat ITFs effectief kunnen zijn in het boosten van een vaccinatie repons. Wij verwachten ook verschillen in de mate waarin dit gebeurt naar aanleiding van gebruik van verschillende ketenlengte ITFs, uitgaande van onze IL-10/IL-12 resultaten in humane leukocyten. Voor de hierboven beschreven redenen, verwachten wij ook dat RSC de respons op vaccinatie kan boosten in een Th1 afhankelijke manier. Een vaccinatie protocol waarbij het gunstig kan zijn om het immuunsysteem een extra boost te geven is het protocol voor hepatitis B vaccinatie. Dit vaccinatie protocol wordt gebruikt in het UMCG als een verplichte vaccinatie voor derdejaars bachelor studenten van Levenswetenschappen. Tijdens deze periode in de studie beginnen de studenten

Levenswetenschappen met hun onderwijs op het UMCG waarbij ze mogelijk in contact kunnen komen met humaan materiaal. De hepatitis B vaccinatie is verplicht, om garant te staan dat de studenten op een veilige manier met dit materiaal kunnen werken. Omdat hepatitis B vaccinatie meestal een lage efficiëntie heeft, worden in totaal drie vaccinatie injecties gegeven, voordat pas een beschermende titer-waarde gemeten kan worden. Met name de eerste injectie heeft een lage respons. Dit is echter voor ons onderzoek een voordeel omdat er een groot potentieel ligt voor verbetering van deze respons.

*Vanwege het educatieve karakter van deze proef hebben wij bij navraag bevestiging gekregen dat hiervoor nog geen METc aanvraag benodigd was.

Doel van het onderzoek

De huidige studie heeft 1 primair doel en 1 secundair doel:

1: Het primaire doel van deze studie is om de effecten van ITF voedingsvezels met verschillende ketenlengtes en RSC op hepatitis B vaccinatie efficiëntie te analyseren. De belangrijkste parameter die bestudeerd wordt is de titeruitslag van hepatitis B-specifieke antilichamen.

2: Om onderliggende mechanismen en gerelateerde processen te onderzoeken worden ook de effecten op verschillende immuun cel populaties geanalyseerd. Om te achterhalen of de veranderingen in immuunparameters gerelateerd zijn aan veranderingen in de darmbacterie populaties zullen fecesmonsters worden geanalyseerd, en tevens zal in deze monsters de hoeveelheid IgA en korte keten vetzuren bepaald worden.

Onderzoeksopzet

De onderzoeksopzet van deze interventie studie is een dubbel blind gerandomiseerd placebo-gecontroleerde trial. Mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers worden gerecruteerd uit een populatie studenten die werkzaam zijn op het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), en die een hepatitis B vaccinatie nodig hebben om beschermd en veilig te kunnen werken met patiëntenmateriaal. De leeftijdscategorie waar de vrijwilligers in vallen is 18 t/m 35 jaar. Gelijke aantallen van vrijwilligers worden random ingedeeld in de volgende experimentele groepen: I) inname van 8g/d korte keten ITFs (Frutafit®CLR), II) inname van 8g/d lange keten ITFs (Frutafit®TEX!), III) inname van 8g/d resistant starch corn (RSC), IV) inname van 8g/d fructose, als placebo. Fructose wordt in de wetenschappelijke wereld gezien als een geschikte placebo controle. Alle supplementen worden aangeboden opgelost in 50ml vezel-vrije limonade om smaak effecten te verbergen en om de manier van inname te standaardiseren. Alle vrijwilligers zullen op dag 7 van de studie gevaccineerd worden tegen hepatitis B, en in de 7 erop volgende dagen wordt nogmaals dagelijks 8g van het vezelsupplement of de placebo ingenomen op

dezelfde wijze als hierboven beschreven, resulterend in een totale periode van 14 opeenvolgende dagen van supplement inname. Deze timing van supplement inname is gebaseerd op literatuur waaruit blijkt dat vaccinatie protocollen het meeste voordeel kunnen krijgen uit het stimuleren van de immuunrespons vlak voor en vlak na het moment van vaccinatie omdat deze periode cruciaal is voor het opwekken van de antilichaam reactie. De vrijwilligers worden gevraagd om gedurende het hele verloop van de studie (35 dagen) een voedingsdagboek bij te houden en om tijdens deze 35 dagen af te zien van inname van andere pre- of probiotische voedingssupplementen buiten de dagelijkse studiesupplementen. Naast hepatitis B titer ontwikkeling als de primaire studieparameter, zullen we ook de effecten van de interventie bepalen op perifere immuuncel populaties. Hiertoe zullen basis bloedmonsters worden afgenomen van alle vrijwilligers voor de start van supplement inname (dag 0) en vervolgens zullen bloedmonsters worden afgenomen op dag 7 (voorafgaand aan vaccinatie), dag 14, 21 en 35 (op elk tijdstip zal 10ml bloed per persoon worden afgenomen en opgevangen in heparine buizen. Bloedafname wordt uitgevoerd door getrainde professionals van de afdeling Laboratorium Geneeskunde van het UMCG. Om populaties van immuuncellen in perifeer bloed te bestuderen worden witte bloedcellen uit heel bloed aangekleurd met antilichamen voor relevante populatiemarkers en geanalyseerd met behulp van flow cytometrie. T cel responsen worden verwacht om vanaf 4 dagen na vaccinatie op te komen. Daarom worden de T cel responsen in de bloedmonsters van de vrijwilligers geanalyseerd op dag 0 als basaal monster, en op dag 7 en dag 14 om responsen in de tijd te kunnen zien. De hepatitis B antilichaam titers zullen worden geanalyseerd in de bloedmonsters die worden afgenomen op dag 21 en 35 van de studie (dit is 14 en 28 dagen na vaccinatie), om de titer respons in de tijd te kunnen meten. Deze meting zal worden gedaan met hepatitis B antilichaam-specifieke ELISA microtiter platen. Tenslotte worden de vrijwilligers gevraagd om wekelijks een feces monster in te leveren, waarin de samenstelling van bacteriepopulaties, de korte keten vetzuren en de IgA zal worden bepaald. Het eerste monster zal worden verzameld op dag 0 en het laatste monster op dag 35, in totaal 6 monsters.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De vrijwilligers in deze studie nemen gedurende 14 dagen, dagelijks een voedingsvezelsupplement (korte of lange keten ITF of RSC) of placebo (fructose) in, en deze vier test substanties zijn veilige middelen die algemeen als commercieel verkrijgbaar voedingsmiddel gebruikt worden, zonder enige negatieve bijwerkingen. De vrijwilligers nemen per dag 8g van vezelsupplement of placebo in, welke zijn opgelost in 50ml vezel-vrije limonade, door deze oplossing op te drinken. Deze dosis is afgestemd op de literatuur, waarbij een dosis van 8g per dag een effectieve dosis is om het immuunsysteem te stimuleren (Gibson et al. 1995, Langlands et al. 2004). Tijdens een practicum voor educatieve doeleinden is gebleken dat met deze dosis verschillen in perifere immuunpopulaties konden worden gemeten na 7 dagen en dat deze dosis probleemloos is in te nemen.

Inschatting van belasting en risico

Het verzamelen van feces monsters brengt geen risico mee voor de proefpersonen. Bloedafname zal uitgevoerd worden door getrainde professionals van de afdeling Laboratorium Geneeskunde van het UMCG en zal steeds bestaan uit 1 buis per persoon per tijdstip met een volume van 10ml. In totaal zal 50ml bloed worden afgenomen verspreid over een periode van 35 dagen. Bloedafname zal plaatsvinden aan de mediane cubitale vene aan de binnenkant van de elleboog. Dit kan een kleine bloeditstorting veroorzaken op de plek van bloedafname, maar in het algemeen gebeurt dit niet wanneer direct na bloedafname druk wordt uitgeoefend op deze plek voor een korte tijd (ca.1 min.). De hepatitis B vaccinatie die tijdens deze studie plaatsvindt, is onderdeel van een veilig en geodgeneerd vaccinatieprogramma dat al meerdere jaren loopt. Omdat de onderzoekspopulatie geselecteerd is op vrijwilligers die deze vaccinatie sowieso nodig hebben voor het veilig kunnen werken met patiëntenmateriaal tijdens hun studie op het UMCG, brengt dit voor de groep vrijwilligers geen extra belasting met zich mee. De beschikbaarheid van het vaccin hangt op geen enkele manier samen met deelname aan dit onderzoek. Er zijn geen voordelen voor de vrijwilligers die deelnemen aan deze studie. De toegevoegde waarde van deze humane studie is een toename in kennis van voedingsvezelinname op het immuunsysteem en in het geval dat de voedingsvezels zorgen voor een verbeterde vaccinatie-respons kan overwogen worden om in het vervolg aan te bevelen de voedingsvezels in te nemen rondom de eerste injectie van dit vaccinatieprogramma. Daarnaast kan dit onderzoek belangrijke informatie verschaffen over de onderliggende of bijkomende immunologische effecten van voedingsvezelinname op de perifere immuuncel populaties en kan kennis worden opgedaan over de mogelijke correlatie tussen voedingsvezelinname en het effect op modulatie van darmbacterie populaties, korte keten vetzuur productie en IgA in de feces.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
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 tussen 18 en 35 jaar

Gezonde proefpersoon

Mannelijke en vrouwelijke proefpersoon

Blanke proefpersoon

Proefpersoon is ingeschreven om gevaccineerd te worden tegen Hepatitis B

Schriftelijke toestemming

Proefpersoon is de Nederlandse taal machtig

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Acute of chronische ziekte

Maag/darm ziektes (zoals ziekte van Crohn, colitis ulcerosa of glutenallergie)

Geopereerd aan het maag/darm kanaal

Behandeling met antibiotica minder dan 6 maanden voor de start van de studie

Eerder gevaccineerd tegen hepatitis B

Hepatitis B infectie doorgemaakt

Immunodeficiënties

Gebruik van anti-stollingsmedicijnen (bloedverdunners)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-09-2013
Aantal proefpersonen:	48
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Afgewezen	
Datum:	12-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 21512

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
Ander register	14815 (NTR)
CCMO	NL41644.042.13
OMON	NL-OMON21512