

De effecten van humane endotoxinemie op de door Fluenz-geïnduceerde immuunrespons, een exploratieve studie

Gepubliceerd: 04-01-2016 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Ons primaire doel is om de effecten van de LPS-geïnduceerde systemische inflammatie, gevolgd door endotoxine-tolerantie op de Fluenz-geïnduceerde immuunrespons te bestuderen in vivo. We willen zowel effecten op de locale als systemische...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Immuunstoornissen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42371

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LPS-Fluenz

Aandoening

- Immuunstoornissen NEG

Synoniemen aandoening

immuunparalyse / tolerantie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: endotoxinemie, Fluenz, immuunrespons

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van de studie is om de invloed van LPS + Fluenz op de locale immuunrespons te onderzoeken, gemeten door de cytokine IP-10 in neusspoelsel.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn parameters die de locale immuunrespons weergeven, zoals locale antistoffen, ontstekingscellen, cytokines en locale symptomen. De systemische immuunrespons zal ook worden gemeten, dmv circulerende antistoffen, ontstekingscellen en cytokines, lagere luchtwegsymptomen, systemische symptomen en de peak expiratory flow. Verder zal de virustiter van influenza in de neus gemeten worden en tevens de veranderingen in het mucosale microbiom.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het influenza virus staat bekend om zijn ernstige ziektebeloop en systemische effecten, geassocieerd met hoge sterftecijfers. Recentelijk is aangetoond dat influenza de vatbaarheid voor secundaire bacteriele infecties vergroot waardoor de prognose verder verslechterd.

Het is onbekend hoe een bacteriele pathogen, zoals in het geval van sepsis, de vatbaarheid voor influenza kan beïnvloeden. Echter, vanwege de hoge mortaliteitscijfers voor zowel sepsis als influenza is het belangrijk om deze interactie te begrijpen, mede voor de ontwikkeling van preventieve en therapeutische interventies bij patienten op de intensive care.

Humane endotoxinemie is een model voor systemische inflammatie veroorzaakt door bacterien, dat sepsis nabootst. Het verzwakte nasale influenza virus-vaccin: "Fluenz" kan gebruikt worden als surrogaat voor een influenza infectie.

In deze studie willen we de effecten van een voorafgaande humane endotoxinemie op de Fluenz-geïnduceerde immuunrespons onderzoeken. Deze studie kan unieke in vivo data genereren over de mechanistische interacties van systemische LPS, gevolgd door mucosale Fluenz en daarmee aanwijzingen geven over oorzaken van verhoogde vatbaarheid op virale infecties bij sepsispatienten. Dit kan weer nieuwe inzichten geven over preventieve en therapeutische interventies. Bovendien kan het belangrijke implicaties geven voor de veiligheid en toepasbaarheid van Fluenz bij (post)septische en/of immuungecompromiteerde patienten. Voor een uitgebreide achtergrond en introductie, zie pagina 12-13 van het C1 protocol.

Doel van het onderzoek

Ons primaire doel is om de effecten van de LPS-geïnduceerde systemische inflammatie, gevolgd door endotoxine-tolerantie op de Fluenz-geïnduceerde immuunrespons te bestuderen in vivo. We willen zowel effecten op de locale als systemische immuunrespons onderzoeken. Locale effecten worden gemeten in neusspoelsels en systemische effecten in bloed. Ook willen we de veranderingen in het mucosale microbiom onderzoeken. Secundaire parameters worden weergegeven op pagina 14 van het C1 protocol

Onderzoeksopzet

Een parallel, gerandomiseerd, open-label studie waarin we aan 10 subjects placebo en aan 10 subjects LPS (2 ng/kg E.coli lipopolysaccharide) geven, gevolgd door het Fluenz vaccin (verzwakt influenza vaccin, nasale spray, 0.1 mL in elk neusgat), 7 dagen later. Neusspoelsels, bloedsamples, lichaamstemperatuur en symptoomscores zullen worden afgenomen op verschillende tijdstippen gedurende de studie en peak expiratory flow (PEF) zal gemeten worden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Gezonde vrijwilligers die voldoen aan alle inclusiecriteria en aan geen van de exclusiecriteria en die informed consent hebben gegeven voor deelname aan de studie, zullen gerandomiseerd worden om een intraveneuze bolus van danwel endotoxine (LPS van E coli O:113, 2 ng/kg) of placebo te krijgen (NaCl). Na een week zullen alle vrijwilligers het vaccin "Fluenz" krijgen (verzwakt influenza vaccin, nasale spray, 0.1 mL in elk neusgat). Neusspoelsels, bloedsamples, lichaamstemperatuur en symptoomscores zullen worden afgenomen op verschillende tijdstippen gedurende de studie en peak expiratory flow (PEF) zal gemeten worden.

Inschatting van belasting en risico

Een anamnese en lichamelijk onderzoek zal bij alle deelnemers afgenomen worden.

In totaal zullen alle vrijwilligers die aan de studie deelnemen, 9 keer het ziekenhuis bezoeken, waarvan 1 hele (LPS of placebodag) en 8 bezoeken van ca 10 minuten.

Tijdens endotoxinemie zullen alle vrijwilligers continu gemonitord worden op onze medium care afdeling door ervaren personeel. Zij zullen alleen een arteriele lijn krijgen (onder locale verdoving), om vitale parameters te bewaken en bloedmonsters af te nemen. Een veneus infuus wordt ook geplaatst, om vocht en LPS / placebo toe te dienen. Het toedienen van LPS veroorzaakt griepverschijnselen gedurende 4-6 uur. Dit model van systemische inflammatie wordt al jaren gebruikt door verschillende onderzoekscentra over de hele wereld. LPS veroorzaakt geen lange termijneffecten en honderden LPS studies hebben bewezen dat het veilig is om te gebruiken als studiemedicatie.

De vrijwilligers moeten gedurende de studie een symptoomdagboek bijhouden, die ze thuis in kunnen vullen. In totaal wordt ongeveer 400 ml bloed afgenomen. Dit is niet geassocieerd met bijwerkingen (tijdens bloeddonatie wordt in 1x 500 cc bloed afgenomen). Verder worden er 8 neusspoelingen gedaan dat hoogstens wat lokale irritatie van het slijmvlies kan geven (geen ernstige bijwerkingen zijn ooit beschreven).

Fluenz is geregistreerd voor gebruik binnen de EU en is al bij duizenden personen gebruikt, zonder problemen. Ook dit is een veilig middel.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein 10
Nijmegen 6500 HB
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein 10
Nijmegen 6500 HB
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 18-35 jaar

Mannen

Gezond

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- longziekten, waaronder astma
- allergische rinitis
- Medicatiegebruik
- Alcoholgebruik >5/dag of >20/week
- Drugsgebruik
- Roken of > 5 packyears in voorgeschiedenis
- Frequentie neusbloedingen
- Recente neus of oorchirurgie
- Koorts / verkoudheid < 4 weken voor de LPS toediening
- Momenteel deelname in andere studie of < 3 maanden geleden bloed gedoneerd
- Spontaan flauwvallen in voorgeschiedenis
- Teken van cardiovasculaire ziekten, of deze in het verleden gehad
- Voorkomen in familie van hartaanval / beroerte <65 jarige leeftijd
- Cardiale geleidingsstoornissen op ECG bestaande uit 2e graads AV blok of bundeltakblok
- Hypertensie (systole >160 of diastole >90)
- Hypotensie (systole <100 of diastole <50)
- Nierfunctiestoornissen (creatinine bloed >120 umol/l)
- Leverfunctiestoornissen of hepatitis
- HIV positief of een andere immuundeficiëntie
- Allergische reactie op Fluenz in het verleden (of eieren, gelatine of gentamicine)
- Guillian-Barre syndroom; actief of in het verleden

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-01-2016
Aantal proefpersonen:	0
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	verzwakt influenza vaccin voor nasaal gebruik

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2016
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	EUCTR 2015-004023-3-NL
CCMO	NL54870.091.15