

Een pilot studie naar de Immuunmodulatie door Inulin-type fructans tijdens Hepatitis B vaccinatie in senioren

Gepubliceerd: 22-02-2017 Laatst bijgewerkt: 11-04-2024

De huidige studie heeft 1 primair doel en 1 secundair doel:1: Het primaire doel van deze studie is om het effect van een lange keten ITF voedingsvezel op Hepatitis B vaccinatie geïnduceerde antilichaam titer na de tweede vaccinatie in senioren te...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45385

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Inuline-type fructans en immuunmodulatie

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

vaccinatie efficiëntie, vaccinatie specifieke antilichaam reactie

Aandoening

vaccination efficacy in healthy seniors

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Sensus B.V. (Royal Cosun), Sensus B.V. (Royal Cosun) is een financierder. Sensus heeft echter geen inspraak in de set up en uitvoering van de experiment en.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: hepatitis B vaccinatie, inuline, senioren, voedingsvezel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel van deze studie is om het effect van een lange keten ITF voedingsvezel op Hepatitis B vaccinatie geïnduceerde antilichaam titer na de tweede vaccinatie in senioren te bepalen. Dit zal gemeten worden als de vaccin-specifieke antilichaam titer 4 weken na de tweede Hepatitis B vaccinatie.

Secundaire uitkomstmaten

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 immuun parameters 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.

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 wordt geassocieerd met een verlaagd sterftecijfer in patiënten die lijden aan o.a. hart-en vaatziekten, ziekten aan het verteringsstelsel en niet-cardiovasculaire niet-kanker gerelateerde ontstekingsziekten. 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 om zo een beter inzicht te krijgen in welke mechanismen en welke moleculen de gunstige gezondheidseffecten bewerkstelligen. Inuline-type fructans (ITFs) zijn een specifiek soort voedingsvezels, die vaak gewonnen worden uit cichorei 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 en allergieën 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. ITFs staan bekend als prebioticum, dat wil zeggen dat ze de groei en functie van goede darmbacteriën bevorderen zoals lactobacilli en bifidobacteriën. 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. 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, een toegenomen of verbeterde fagocytose en een toename in de verhouding van T lymfocyten en Natural Killer cellen. Uit recent onderzoek in onze groep blijkt echter dat ITFs niet alleen indirect via bacteriën werken, maar dat ze ook direct immuun cellen kunnen activeren. ITFs binden aan specifieke pattern recognition receptors (PRR) op humane immuun cellen 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 is het waargenomen effect afhankelijk van de ketenlengte van de gebruikte ITFs. Korte keten ITFs induceerden een meer ontstekingsremmend effect op humane immuun cellen (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 immuun balans; 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 immuun cellen maar ook dat vezels met verschillende ketenlengtes mogelijk in vivo ook verschillende effecten kunnen hebben op het immuun systeem. Om te bevestigen dat dit ook in vivo gebeurt, hebben we een vaccinatie studie (Hepatitis B) uitgevoerd waar we naar het effect van korte keten en lange keten ITFs op de antilichaam titer hebben gekeken (METc: NL41644.042.13). Vaccinatie efficiëntie studies worden vaak gebruikt om immuun-stimulerende effecten van voedingssupplementen te kunnen aantonen en is daarom een geaccepteerd model om de effecten van voedingsvezel op het immuunsysteem te testen. 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 was echter voor ons onderzoek een voordeel omdat er een groot potentieel lag voor verbetering van deze respons. Uit onze resultaten bleek dat vooral de lange keten ITF (DP10-60) de specifieke antilichaam titer tegen Hepatitis B neigde te verhogen (placebo: [0.52, 3.72 IU/mL] vs. lange keten ITF: [0.97, 8.05 IU/mL]), we vonden 17% responders in de lange keten ITF groep tegen 0% in de placebo groep na de eerste vaccinatie tegen hepatitis B. Daarnaast verhoogde de lange keten ITF het percentage Th1 cellen na de eerste vaccinatie.

Met veroudering (vanaf 40 jaar) neemt het aantal "non-responders" (vaccin-specifieke antilichaam titer >10 IU/mL) na Hepatitis B vaccinatie toe. Senioren profiteren daarom wellicht nog meer van de immuun stimulerende effecten van de lange keten inuline. Daarom zouden we graag in een nieuwe studie met senioren de immuun stimulerende effecten van de lange keten inuline tijdens een Hepatitis B vaccinatie willen bevestigen. Tegelijkertijd zouden we extra parameters willen meten om het onderliggende mechanisme te achterhalen. Om interferentie van fluctuerende geslachtshormoon spiegels tijdens te menopauze te voorkomen, willen we alleen mannen en vrouwen boven de 55 jaar includeren. We willen onderzoeken, in een pilot studie, of toediening van een lange keten ITF (DP10-60) aan senioren gedurende een Hepatitis B vaccinatie leidt tot een betere bescherming en een hoger aantal responders. Naast het effect van de inuline op de antilichaam titer na de eerste vaccinatie, zouden we willen onderzoeken wat het effect van de inuline is op de antilichaam titer na de tweede (1 maand na de eerste vaccinatie) en derde (6 maanden na de eerste vaccinatie) vaccinatie is. Onze belangrijkste focus ligt op de antilichaam titer na de tweede vaccinatie, aangezien de vezel wellicht het aantal responders zou kunnen verhogen zodat een derde vaccinatie overbodig is. In onze vorige studie vonden we dat de antilichaam titer na Hepatitis B vaccinatie toenam tot 4 weken na vaccinatie. Daarom zouden we de vezel dit keer gedurende de hele periode dat de immuun reactie zich ontwikkelt willen toedienen in plaats van 14 dagen rondom de eerste vaccinatie. We willen de vezel toediening dus verlengen naar een dagelijkse inname tot 4 weken na de tweede vaccinatie (dag 63), om de immuun stimulerende effecten te maximaliseren.

Doel van het onderzoek

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

1: Het primaire doel van deze studie is om het effect van een lange keten ITF voedingsvezel op Hepatitis B vaccinatie geïnduceerde antilichaam titer na de tweede vaccinatie in senioren te bepalen. Dit zal gemeten worden als de vaccin-specifieke antilichaam titer 4 weken na de tweede Hepatitis B vaccinatie.

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 immuun parameters gerelateerd zijn aan veranderingen in de darmbacterie populaties zullen feces monsters 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. Vrouwelijke en mannelijke vrijwilligers ouder dan 55 jaar zullen worden gerekruteerd van sport en activiteiten centra in Groningen en omliggende dorpen. Gelijke aantallen van vrouwelijke en mannelijke vrijwilligers worden random ingedeeld in de volgende experimentele groepen: I) inname van 5g/d glucose, als placebo), II) inname van 8g/d lange keten ITFs (Frutafit®TEX!) + 2g/d glucose. Glucose wordt in de wetenschappelijke wereld gezien als een geschikte placebo controle voor ITF onderzoek. Een kleine hoeveelheid glucose wordt aan de inuline toegevoegd om smaak effecten te verbergen. Alle supplementen worden aangeboden in voorverpakte zakjes die door de proefpersonen opgelost moet worden in hete thee om de manier van inname te standaardiseren. De supplementen zullen dagelijks worden ingenomen van dag 0 tot en met dag 63. Alle vrijwilligers zullen op dag 7, dag 63 en dag 175 van de studie gevaccineerd worden tegen Hepatitis B. Bloed monsters voor het meten van de Hepatitis B specifieke antilichaam titer zullen worden afgenomen van alle vrijwilligers voor de start van supplement inname (dag 0) en vervolgens zullen bloedmonsters worden afgenomen op dag 7, 35, 63 en 203 (op elk tijdstip zal 10ml bloed per persoon worden afgenomen en opgevangen in heparine buizen). Hepatitis B specifieke antilichamen in het bloed zullen gemeten met Hepatitis B antilichaam-specifieke ELISA microtiter platen. Perifere immuun cel populaties en cytokine productie worden gemeten met flow cytometry, Elispot en een Luminex. Tenslotte worden de vrijwilligers gevraagd om feces monsters in te leveren, waarin de samenstelling van bacteriepopulaties, de korte keten vetzuren en de IgA zal worden bepaald. Deze monsters zullen worden verzameld op dag 0, 7, 35, 63, 91, 147 en 203. De vrijwilligers worden gevraagd om op dag 0 en dag 63 een voedselenquête in te vullen en om tijdens de gehele studie duur (203 dagen)af te zien van inname van andere pre- of probiotische voedingssupplementen buiten de dagelijkse studiesupplementen

Onderzoeksproduct en/of interventie

De vrijwilligers in deze studie nemen gedurende 63 dagen, dagelijks een voedingsvezelsupplement (lange keten ITF) of placebo (glucose) in, en deze twee 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 5g placebo in, welke zijn opgelost in thee, 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 onze vorige Hepatitis B studie is gebleken dat deze dosis probleemloos in te nemen is.

Inschatting van belasting en risico

Het verzamelen van feces monsters brengt geen risico mee voor de proefpersonen. Bloedafname zal uitgevoerd worden bij de proefpersonen thuis door getrainde professionals van het UMCG en zal steeds bestaan uit 1 buis per persoon per tijdstip met een volume van 10ml. In totaal zal 50 ml bloed worden afgenomen verspreid over een periode van 203 dagen. Bloedafname zal plaatsvinden aan de mediane cubitale vene aan de binnenkant van de elleboog. Dit kan een kleine bloedingstorting 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 het vaccinatieprogramma van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. De vaccinatie zal, op afspraak, door de eigen huisarts van de proefpersonen gegeven worden. De milde bijwerkingen van deze vaccinatie zijn reacties rondom de prikplek (pijn, roodheid, zwelling), koorts, vermoeidheid, hoofdpijn, prikkelbaarheid, overgeven, maagdarmklachten en griepachtige verschijnselen. 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 dit vaccinatieprogramma. Daarnaast kan dit onderzoek belangrijke informatie verschaffen over de onderliggende of bijkomende immunologische effecten van voedingsvezelinname op de perifere immuun cel 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)

Vrouwen en mannen in de leeftijd 55+
Gezonde proefpersonen
Blanke proefpersonen
Schriftelijke toestemming
Proefpersoon is de Nederlandse taal machtig

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Acute of chronische ziekte (bijv. Diabetes mellitus)
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)
Vegetariërs
Voedselintolerantie (bijvoorbeeld gluten of lactose intolerantie)

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-06-2017
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2017
Soort:	Eerste indiening
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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL60085.042.16