

Meten van de immuunrespons na challenge met influenzavaccin in PTEN Hamartoom Tumor Syndroom

Gepubliceerd: 25-03-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Het doel van het onderzoek is om de immuunrespons, zowel humoraal als cellulair, op griepvaccinatie te onderzoeken in PHTS patiënten. Hierbij is het doel om op de volgende vragen een antwoord te geven: -Is de immuunrespons op griepvaccinatie verminderd...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49354

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Immuunrespons op griepvaccin in PTEN Hamartoom Tumor Syndroom

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Immunodeficiëntiesyndromen

Synoniemen aandoening

Cowden Syndroom, PHTS

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Afweer, Cowden, Griepvaccinatie, PHTS

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De belangrijkste parameter zal de griep antistoffentiter zijn, bepaald met HAI op T=0 en T=14 na vaccinatie met quadrivalent griepvaccin.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire parameters zijn de counts per minuut als een maat voor T cel proliferatie op baseline en op dag 15. Ook wordt de concentratie van cytokines bepaald op baseline en dag 15 (IFN-*, IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF α , TNF- β).

Andere secundaire uitkomsten zijn de proporties in seroconversie in beide groepen. Een conversie is gedefinieerd als een minimaal viervoudige stijging in antistoffentiter, resulterend in een titer boven 1:40.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het PTEN hamartoom tumor syndroom is een erfelijk tumor syndroom veroorzaakt door een heterozygote mutatie in het PTEN gen, een tumorsuppressorgen. Het is een zeldzame aandoening waarvan geschat wordt dat 1 op 200.000 mensen aangedaan is. Er wordt geschat dat de ware prevalentie hoger is, omdat wellicht velen PHTS patiënten niet worden herkend doordat typerende fenotypische kenmerken ook veel voorkomen in de niet-aangedane populatie. Patiënten met PHTS hebben een hoog risico op het krijgen van kanker, met name borst-, schildklier- en baarmoederkanker. In de afgelopen jaren zijn er meerder case-reports en case series verschenen waarbij symptomen van immuundysregulatie worden beschreven. Bevindingen zijn niet eenduidig, maar omvatten onder andere

hypogammaglobulinemie en verminderde respons op vaccinaties. Ook wordt er in enkele patiënten een verhoogd aantal transitionele B-cellen gevonden in de perifere circulatie.

Immuundysregulatie zou een bijdrage kunnen leveren aan het verhoogd kankerrisico in PHTS patiënten. Immuundysregulatie is niet uitgebreid onderzocht in PHTS patiënten, de effecten van verlies van PTEN expressie zijn voornamelijk onderzocht in muismodellen met cellijn specifieke knockout. In B cel PTEN -/- muismodellen is er een veranderde class switch recombination aangetoond met een verminderd IgG en IgA, maar toegenomen IgM. Vertaling van deze bevindingen naar PHTS patiënten is lastig en onderzoek bij PHTS patiënten zou deze vertaalslag helpen

Om het verband tussen immuundysregulatie en verhoogd risico op kanker te vinden, is er verder onderzoek nodig naar immunologische fenomenen in PHTS patiënten. Een van deze fenomenen die meetbaar is en objectiveerbaar is de humorale en cellulaire immuunrespons bij vaccinatie. De bewezen veiligheid van het jaarlijks gegeven griepvaccin en de uitgebreide beschikbaarheid ervan maken het griepvaccin een logische en praktische keuze voor dit onderzoek. Het responsprofiel in antilichaamproductie of T cel activatie en proliferatie na vaccinatie zou immuundeficiëntie of dysregulatie bloot kunnen leggen. Opheldering van immuunstoornissen in PHTS zouden uiteindelijk kunnen leiden tot interessante moleculaire of immunologische 'sporen' van PHTS. Deze immunologische tekenen van PHTS zouden bijdrage kunnen leveren in de opsporing en behandeling van PHTS.

Door de zeldzaamheid van het ziektebeeld, is het een uitdaging om een toereikend aantal PHTS te includeren in onderzoek. Op het moment zijn er in het moment meer dan 60 volwassen PHTS patiënten onder behandeling in het RadboudUMC, een PHTS expertisecentrum. Hierdoor is er een unieke kans om betekenisvol onderzoek te doen naar de tekortkomingen en de kansen die het immuunsysteem in PHTS behelst.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om de immuunrespons, zowel humoraal als cellulair, op griepvaccinatie te onderzoeken in PHTS patiënten.

Herbij is het doel om op de volgende vragen een antwoord te geven:

- Is de immuunrespons op griepvaccinatie verminderd in PHTS vergeleken met niet aangedane personen?
- Zijn er eigenschappen van de humorale en cellulaire immuunrespons op griepvaccinatie die wijzen op specifieke dysregulatie van het immuunsysteem?

Onderzoeksopzet

De studie richt zich op PHTS patiënten en gezonde controles. Twee groepen zullen een vaccinatie challenge ontvangen aan de start van de studie. De studie zal twee maanden duren, half oktober tot half december. Dit valt samen met de jaarlijkse nationale griepvaccinatiecampagne. De setting van het onderzoek is

in een academisch medisch centrum, namelijk het RadboudUMC te Nijmegen. Het RadboudUMC heeft een een grote populatie aan volwassen PHTS patiënten.

Het onderzoek behelst twee groepen van 15 personen. één groep met PHTS patiënten en een groep niet-aangedane individuen. De opzet van het onderzoek is om de controlegroep te rekruteren uit de directe omgeving van patiënten. Door de controlegroep uit de directe omgeving van patiënten te rekruteren, is de verwachting dat de groepen vergelijkbaarder zijn in leeftijd, socio-economische status en omgeving.

Op T=0 wordt de griepvaccinatie toegediend, monsters worden genomen voor de baseline T cel proliferatie assay en cytokinemeting. Ook wordt er een hemagglutinatie inhibitie assay (HIA) uitgevoerd.

Op T=14 HIA wordt herhaald, T cel proliferatie assay wordt herhaald

Griepvaccinaties zullen worden toegediend op de poli door de onderzoeksverpleegkundige, proefpersonen worden gecodeerd. Bloedmonsters zullen worden afgenomen op de prikpost van de polikliniek Interne geneeskunde in het RadboudUMC. Nadat de bloedmonsters zijn afgenomen, worden ze door de onderzoeker naar het lab Tumorimmunologie gebracht. De resultaten worden bepaald voor de gecodeerde monsters en zodoende ook gerapporteerd. Testresultaten worden ingevoerd in Castor, volledig geanonimiseerd. Het sleutelbestand waarin de koppeling tussen codering en identiteit van de proefpersoon is terug te vinden, zal beveiligd zijn met een wachtwoord en is enkel toegankelijk voor de onderzoeker. Voor de analyse van de gegevens zal SPSS worden gebruikt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle proefpersonen worden op t=0 een tetravalent griepvaccin toegediend (Influvac Tetra).

Inschatting van belasting en risico

Het gebruik van een griepvaccinatie als immuun challenge is veilig en effectief. Griepvaccinatie is erg veilig en gevaarlijke bijwerkingen zijn extreem zeldzaam, Griepvaccinatieprogramma's worden al enige tijd door de NEderlandse overheid uitgevoerd, hiermee wordt gepoogd kwetsbare groepen te beschermen tegen griepinfectie. Het blootstellen van deze groep aan een griepvaccinatie zal naar verwachting weinig voor de proefpersoon nare neveneffecten hebben of complicaties. De bewezen veiligheid van griepvaccinaties maakt de studie naar onze mening ethisch correct en een zo minimaal mogelijke belasting voor proefpersonen.

Deze studie zal inzicht verschaffen in immuundysregulatie in PHTS middels een betrouwbare en beproefde methode dat weinig risicovol is. Door nieuwe informatie te vergaren over dysfunctie van het immuunsysteem, kunnen nieuwe

mogelijkheden voor therapie of diagnostiek zich openbaren. Daarbij kan het vergroten van kennis over immuundysregulatie in PHTS de bekendheid van betrokkenheid van het immuunsysteem in deze erfelijke aandoening vergroten.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein zuid 10
Nijmegen 6500HB
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein zuid 10
Nijmegen 6500HB
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)

-Gediagnosticeerd met PHTS na DNA-onderzoek (Voor PHTS groep)
-18 jaar en ouder

- Wilsbekwaam
- Heeft toestemmingsverklaring ondertekend.
- Staat ingeschreven bij het Radboudumc

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Geschiedenis van medische aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker kan leiden tot een vertekening van de resultaten van het onderzoek of tot extra risico voor deelnemer.
- Overgevoeligheid voor influenza vaccinatie in het verleden
- Bekende allergie voor kippeneiwit
- Immuungecompromitteerde patiënten en deelnemers die immunosuppressiva gebruiken.
- Stollingsziekten als hemofilie en trombocytopenie
- Als binnen vier weken voor start van studie een vaccinatie met een verzwakt levend pathogeen is gegeven.
- Acuut infectieus beeld of recente influenza achtige klachten

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-07-2021
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-03-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-09-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-08-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-12-2020

Soort: Amendement

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

CCMO

ID

NL66559.091.19

Resultaten

Einddatum onderzoek: 02-03-2023

Totaal aantal deelnemers: 33