

De effecten van interferon-gamma op sepsis-geïnduceerde immuunparalyse, een gerandomiseerde dubbel-blinde placebo gecontroleerde pilot (fase IIb) studie.

Gepubliceerd: 19-07-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Het primaire doel van deze pilot-studie is om de veiligheid van en effecten op het immuunsysteem van patiënten met septische shock te onderzoeken van adjuvante therapie met interferon-gamma in een placebo-gecontroleerde manier. Op basis van deze...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON37057

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De effecten van interferon-gamma op sepsis-geïnduceerde immuunparalyse

Aandoening

- Overige aandoening
- Nevenaspecten van infecties

Synoniemen aandoening

bloedvergiftiging, Sepsis

Aandoening

sepsis

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Immunoparalyse, Interferon-gamma, Sepsis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel van deze studie is om de effectiviteit van IFN- γ als aanvullende behandeling voor septische shock te onderzoeken door middel van een reeks immunologische parameters. Het primaire eindpunt is de TNF- α secretie door ex vivo LPS-gestimuleerde leukocyten als marker van immunosufficiëntie / de antimicrobiële reactie van het immuunsysteem.

Secundaire uitkomstmaten

- Gevolgen van bacteriële infectie (optreden van secundaire of opportunistische infecties, lengte van antimicrobiële behandeling).
- Hemodynamische stabiliteit (noradrenaline infusie snelheid, hoeveelheid toegediend vocht per dag, hoeveelheid urine geproduceerd per dag, dagelijkse vochtbalans).
- Mortaliteit (inclusief tijd tot overlijden) na 2 en 4 weken (alle oorzaken).
- Verblijfsduur op de intensive care en opnameduur in het ziekenhuis.
- Orgaan functie:
 - * Cardiovasculaire functie: lactaat, vasopressor gebruik, de

"Cardiovascular Sequential Organ Failure Assessment" (SOFA) score

* Respiratoire functie: oxygenatie index, PaO₂/FiO₂ (P/F) ratio, en

respiratoire SOFA score

* Nierfunctie: kreatinine, urine output, niervervangende therapie, en

renale SOFA score

* Hematologische functie: hematologische SOFA score

* Leverfunctie: hepatische SOFA score

- Productie van cytokines door leukocyten die ex vivo gestimuleerd worden met verschillende stimuli (zoals LPS, peptidoglycaan, candida)

- Markers van de *immuun status* van de patiënt (zoals HLA-DR en PD-1 expressie op monocyten, IL-6 plasma concentratie)

- De correlation tussen de ernst van immuunparalyse (weergegeven door de algemeen gebruikte marker HLA-DR expressie op monocyten en nieuw gevonden *immuun status* markers), and effectiviteit van IFN- γ (weergegeven door de TNF- α secretie van ex vivo LPS-gestimuleerde PBMC*s).

- De transcriptionele activiteit van leukocyten obv microarrays met een focus op inflammatoire pathways.

- Veranderingen in fenotype of gen expressie veroorzaakt door andere mechanismen dan veranderingen in de onderliggende DNA-sequentie (epigenetische modificaties).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sepsis is een van de belangrijkste doodsoorzaken op de intensive care met naar schatting 6 miljoen slachtoffers per jaar wereldwijd. Hoewel septische shock

traditioneel wordt gezien als het gevolg van een overweldigende systemische ontstekingsreactie, faalden nagenoeg alle trials die hebben geprobeerd om deze immunologische reactie te onderdrukken. Een belangrijke reden hiervoor kan zijn dat de overgrote meerderheid van de septische patiënten de eerste pro-inflammatoire "hit" overleven, maar sterven in de daaropvolgende immuunsuppressieve fase ten gevolge van secundaire / opportunistische infecties. Deze zogenaamde 'immunoparalysis' wordt steeds meer erkend als de belangrijkste disfunctie van het immuunsysteem bij septische patiënten. Behandeling van sepsis-geïnduceerde immunoparalysis is dan ook een veelbelovende adjuvante behandeling voor patiënten met septische shock. Eerdere studies hebben aangetoond dat interferon-gamma, in vitro en in vivo in dieren en gezonde vrijwilligers, immuunparalyse kan opheffen. Bovendien leidde behandeling met interferon-gamma in een case-serie van septische patiënten tot omkering van immuunparalyse, reductie in duur van kunstmatige beademing en de duur van intensive care en ziekenhuis opnameduur.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze pilot-studie is om de veiligheid van en effecten op het immuunsysteem van patiënten met septische shock te onderzoeken van adjuvante therapie met interferon-gamma in een placebo-gecontroleerde manier. Op basis van deze resultaten zal ook een powerberekening gebeuren voor een daaropvolgende grote multi-centre klinische trial. Bovendien willen we nieuwe markers evalueren die kunnen worden gebruikt om patiënten met immunoparalysis te identificeren en de immunologische reactie op interferon-gamma verder in kaart kunnen brengen. Daarnaast willen we mechanismen identificeren die ten grondslag liggen aan immuunparalyse (zoals epigenetische modificaties), en wat het effect van interferon-gamma hierop is.

Onderzoeksopzet

Een gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde pilot (fase IIIb) studie: 20 niet-neutropene patiënten met gedocumenteerde bacteriële septische shock die voldoen aan de inclusiecriteria (zie paragraaf 5 van het studie protocol) zullen worden gerandomiseerd om ofwel interferon-gamma of placebo in een verhouding 1:1 te krijgen. Interferon-gamma wordt subcutaan toegediend in een dosis van 100 µg / dag op dag 0-2-4-7-9-11 (driemaal per week). De toediening van interferon-gamma zal worden stopgezet na 12 dagen. Behandeling met interferon-gamma wordt gestart wanneer de noradrenaline dosis verlaagd wordt tot 50% van de maximale dosis, zodat de sepsis geïnduceerde pro-inflammatoire fase zeker over is. De eerste dag van toediening van de studiemedicatie wordt aangeduid als dag 1. Eenmaal geïncludeerd, blijft de patiënt in de studie gedurende 28 dagen (4 weken). De tijd van eerste toediening van studiemedicatie tot en met week 4 wordt gedefinieerd als de "studie periode". Alle patiënten zullen worden beoordeeld op basis van klinische, microbiologische en immunologische criteria op gezette tijden

gedurende en aan het eind van de onderzoeksperiode. De mortaliteit zal worden geëvalueerd na 2 en 4 weken. Bloedafname zullen gebeuren op verschillende tijdstippen tijdens de follow-up. Zij omvatten 3 x 10 ml bloed verzameld in EDTA buisjes en 2,5 ml bloed verzameld in Paxgene buizen. Een nulmeting zal worden uitgevoerd voor start van de behandeling.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Interferon-gamma wordt subcutaan toegediend in een dosis van 100 ug / dag op dag 0-2-4-7-9-11 (driemaal per week). De toediening van interferon-gamma zal worden stopgezet na 12 dagen bij alle patiënten, of eerder indien antibacteriële middelen eerder worden stopgezet. Behandeling met interferon-gamma wordt gestart wanneer de noradrenaline dosis verlaagd wordt tot 50% van de maximale dosis, zodat de sepsis geïnduceerde pro-inflammatoire fase zeker over is

Inschatting van belasting en risico

Bloedafname zullen verzameld worden op 7 verschillende tijdstippen. Zij omvatten 3 x 10 ml bloed verzameld in buisjes EDTA en 2,5 ml bloed verzameld in Paxgene buizen voor identificatie van gastheerrespons biomarkers.

De bijwerkingen van systemisch interferon-gamma zijn: koorts, koude rillingen, vermoeidheid, spierpijn en hoofdpijn. Deze griepachtige symptomen zijn meestal mild, transiënt, en kunnen meestal worden behandeld met profylactische antipyretica. Andere voorkomende bijwerkingen zijn huiduitslag en depressie. Reversibele neutropenie kan optreden. Uit gegevens van klinische studies blijkt echter dat klinisch significante hematologische afwijkingen en andere ernstige bijwerkingen zeldzaam zijn, zelfs wanneer patiënten jaren worden behandeld. Verder is exacerbatie van multiple sclerose beschreven. Interferon-gamma behandeling bij septische patiënten en gezonde vrijwilligers werd goed verdragen.

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)

1. Geschreven "informed consent" van de patiënt of van de wettelijke vertegenwoordiger
2. Leeftijd >18 jaar
3. Aanwezigheid van septische shock van bacteriële oorsprong (A-C verplicht):
 - A. Bewijs van bacteriële infectie (laatste 96 uur), ten minste een: pathogene micro-organismen in bloed, sputum, urine, gewoonlijk steriel lichaamsvloeistof of op een centrale katheter, geïdentificeerde infectiebron (bijv. darmperforatie, purulente drainage / sputum) , of leukocyten in normaal steriele lichaamsvloeistof
 - B. Twee SIRS criteria (laatste 24 uur): koorts ($> 38,3^{\circ}\text{C}$), hypothermie ($<35,6^{\circ}\text{C}$), tachycardie ($> 90\text{bpm}$), tachypnoe ($> 20/\text{min}$), of $\text{PaCO}_2 < 32\text{ mmHg}$, of mechanische ventilatie , leukocytose ($> 12000 / \text{pl}$), leukopenie ($< 4000 / \text{pl}$) of $> 10\%$ immature vormen.
 - C. Aanwezigheid van shock met behoefte aan bloeddrukverhogende middelen om de systolische bloeddruk $\geq 90\text{ mm Hg}$ te houden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Zwangerschap of borstvoeding geven

2. Personen met een voorgeschiedenis van allergie of intolerantie voor interferon-gamma
3. Systemische auto-immuunziekte, hematologische ziekten (neoplasmata, acute leukemie), transplantatie patiënten of patiënten die corticosteroïden gebruiken (met een prednisolon equivalent van > 5 mg per dag)
4. Humaan immunodeficiëntie virus positiviteit
5. Aanwezigheid van wilsbeschikking waarin staat dat levensverlengende maatregelen beperkt of gestopt dienen te worden
6. Onderliggende ziekte, met een prognose voor overleving <3 maanden, of een moribunde patiënt die zeer waarschijnlijk binnen 24 uren komt te overlijden.
7. Cardiopulmonaire resuscitatie (<72 uur) vóór de inclusie
8. Acuut myocardinfarct of longembolie (<72 uur)
9. Deelname aan een klinische studie tot 30 dagen voorafgaand aan de inclusie
10. Personen met een geschiedenis van gedocumenteerd epileptische aanvallen
11. Personen met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 30 ml / min)
12. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (verminderde synthese van eiwitten, zoals stollingsfactoren tot uiting komend in een verhoogde prothrombinetijd)
13. Personen met een absoluut aantal neutrofielen van minder dan 500/mm³ bij inclusie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	19-11-2012
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Immukine
Generieke naam:	Recombinant humaan interferon-gamma
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2012
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
Ander register	ClinicalTrials.gov nr volgt
EudraCT	EUCTR2012-002491-14-NL
CCMO	NL40914.091.12