

De invloed van endotoxine-tolerantie op ischaemie-reperfusie schade in de mens in vivo

Gepubliceerd: 12-10-2006 Laatste bijgewerkt: 20-05-2024

Aantonen van verminderde ischemie-reperfusieschade bij proefpersonen die tolerant zijn gemaakt middels herhaalde toediening van endotoxine.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON29815

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Endotoxine tolerantie en ischemie-reperfusie schade

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

ischemie-reperfusie schade, tolerantie voor zuurstoftekort

Aandoening

voorkomen van ischemie-reperfusieschade middels het induceren van endotoxine-tolerantie.

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: annexine A5, endotoxine, ischemie-reperfusie, tolerantie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Ischemie-reperfusieschade in de duimmuis

Secundaire uitkomstmaten

-

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat opwekken van endotoxine-tolerantie bescherming induceert tegen het ontstaan van ischemie-reperfusieschade. Dieren die worden voorbehandeld met endotoxine hebben bijvoorbeeld minder cardiale of renale schade na een ischemisch insult. De endotoxine-geïnduceerde bescherming is sterker dan iedere vorm van farmacologische bescherming die tot op heden is bestudeerd.

Doel van het onderzoek

Aantonen van verminderde ischemie-reperfusieschade bij proefpersonen die tolerant zijn gemaakt middels herhaalde toediening van endotoxine.

Onderzoeksopzet

Bij 10 proefpersonen wordt tolerantie opgewekt middels het herhaald toedienen van endotoxine in opklimmende dosering (0.2-2.0 ng/kg/dg) in 5 dagen. Voorafgaand aan de endotoxine-toedieningen en direct na de endotoxine-toedieningen (op dag 6) wordt middels annexine A5 scintigrafie ischemie-reperfusie schade gemeten in de duimmuisspier. Een tweede groep van 10 proefpersonen ondergaat de annexine A5 scintigrafie

zonder tussentijdse endotoxine-toedieningen en dienen als tijdscontroles.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Endotoxine-tolerantie wordt opgewekt middels herhaalde toedieningen van endotoxine (E. coli O:113). Ischemie-reperfusieschade wordt vastgesteld middels annexine A5 scintigrafie. Er worden geen geneesmiddelen toegediend in dit onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoeksprotocol zoals beschreven in deze onderzoeksaanvraag hebben wij reeds vele malen eerder toegepast. Ondanks dat proefpersonen de eerste dag van de endotoxine toediening "griepachtige" verschijnselen krijgen, is het onderzoek veilig en heeft het nooit geleid tot enige blijvende schade.

Intraveneuze injectie van endotoxine bij gezonde vrijwilligers is een algemeen geaccepteerd model van inflammatie. Meerdere Europese en Amerikaanse instituten hebben over dit model gerapporteerd in internationaal vooraanstaande tijdschriften. Wereldwijd hebben duizenden vrijwilligers LPS toegediend gekregen. Nooit is melding gemaakt van een ernstige bijwerking waarvoor medische interventie of hospitalisatie nodig was. Er wordt in de literatuur een dosering van 2-4 ng/kg lichaamsgewicht gebruikt, wij dienen maximaal 2 ng/kg toe. LPS is *dood* materiaal en geeft geen risico op infectie. Bij eerdere experimenten in het UMCN uitgevoerd zijn bij twee proefpersonen een heftige vagale reactie opgetreden. Hierna is het protocol aangepast, waarbij m.n. meer prehydratie voorafgaand aan de endotoxine-infusie wordt toegediend. De humane reactie op intraveneuze toediening van 2 ng/kg endotoxine is voorspelbaar en reproduceerbaar. De proefpersonen krijgen circa 1 uur na toediening van 2 ng/kg endotoxine griepachtige verschijnselen (die circa 3 uur aanhouden): temperatuurverhoging tot gemiddeld 38.5 °C, rillingen, hoofd-, spier-, en rugpijn. Deze verschijnselen worden door de proefpersonen als *mild* gekwantificeerd. De proefpersonen worden nauwkeurig gemonitord: symptomen, algemene conditie, hartfrequentie en bloeddrukbeloop. Met betrekking tot de endotoxine-toediening: 2 ng/kg is de ondergrens van de gangbare dosering in de literatuur en werd ook gebruikt in de eerste serie experimenten met endotoxine in het UMCN. Gedurende de eerste 4 uur na de endotoxine-toediening is er continu een arts bij de proefpersoon aanwezig. Van belang is op te merken dat bovengenoemde zaken optreden na een eenmalige gift van 2 ng/kg. Bij de reeds verrichte endotoxine tolerantie experimenten is gebleken dat de proefpersonen tolerant worden en (vrijwel) geen symptomen ervaren.

-Herhaalde LPS infusies: Er is 1 studie gaande die gebruik heeft gemaakt van herhaalde endotoxine-toedieningen bij de gezonde vrijwilligers (CMO nr 2005-087). De *griepachtige verschijnselen* treden vooral op op dag 1 en 2 en worden als *mild* ervaren. In de endotoxine-tolerantie experimenten die tot op heden zijn uitgevoerd blijkt dat de proefpersonen die 5 dagen lang 2 ng/kg endotoxine kregen toegediend, vanaf dag 3 geen endotoxine-geïnduceerde symptomen (zoals boven beschreven) meer ervaren. De proefpersonen die het

opklimmende endotoxine-schema kregen melden (vrijwel) geen verschijnselen. -Wat betreft de 10 minuten ischaemische inspanning van de arm en toediening van het gelabelde Annexine A5 kunnen we vermelden dat dit in voorgaande studies bij circa 140 proefpersonen zonder problemen door de proefpersonen werd ondergaan en niet heeft geleid tot enige blijvende nadelige effecten. In theorie is een allergische reactie op annexine mogelijk. Deze bijwerking is gelukkig nog nooit waargenomen, maar is desondanks wel vermeld in de proefpersooninformatie. Tevens is bij toediening van annexine A5 altijd een arts aanwezig evenals een medicatienoodset met daarin DAF en tavergil. Proefpersonen worden geobserveerd gedurende de eerste 30 minuten na toediening van Annexine A5 evenals 1 en 4 uur na toediening.

In vergelijking met de eerder uitgevoerde endotoxine tolerantie experimenten waarbij de proefpersonen gedurende 5 dagen 2 ng/kg kregen toegediend, het eerste etmaal op de research unit van de intensive care verbleven en op dag 1 en 5 een arteriële lijn in de a. brachialis aangelegd kregen, is de belasting voor de proefpersonen in het huidige onderzoeksvoorstel aanzienlijk minder: Door het oplopende endotoxine-schema ervaren de proefpersonen vrijwel geen symptomen, opname gedurende de avond en nacht op dag 1 is niet meer nodig, er worden geen arteriële infusen meer aangelegd.

Gezien de potentiële klinische implicaties achten wij het gerechtvaardigd het model van endotoxine tolerantie en annexine A5 scintigrafie toe te passen om deze onderzoeksvraag te beantwoorden.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 10
6500 HB Nijmegen
Nederland

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 10
6500 HB Nijmegen
Nederland

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)

man

leeftijd 18-35

gezond

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

hart- en longaandoeningen

hypertensie

diabetes

neiging tot collaberen, collaps in voorgeschiedenis

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel: Anders

Toewijzing: Niet-gerandomiseerd

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Placebo

Doel: Preventie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-09-2006

Aantal proefpersonen: 20

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

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
ClinicalTrials.gov	NCT00246714
CCMO	NL12641.091.06