

De adenosinereceptor als nieuw farmacologisch aangrijpingspunt in de behandeling van sepsis.

Gepubliceerd: 26-06-2007 Laatst bijgewerkt: 08-05-2024

Leidt blokkade van de adenosinereceptor met cafeïne tot een toename van de LPS-geïnduceerde inflammatoire respons en een toename van (subklinische) weefselschade? Leidt de aanwezigheid van het C34T-polymorfisme van het enzym AMP-deaminase tot een...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON31085

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Adenosine in de behandeling van sepsis.

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Nevenaspecten van infecties

Synoniemen aandoening

septische shock, systemische ontstekingsreactie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: ZonMW subsidie B.P.C. Ramakers (AGIKO-project)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: adenosine, cytokines, inflammatie, sepsis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bij deze 33 experimenten zullen eindpunten worden verzameld die enerzijds de inflammatoire respons kwantificeren, en die anderzijds een maat vormen voor weefselschade, te weten:

- Beloop van temperatuur, leucocytose, CRP en symptomen
- Plasmaconcentraties: pro- en antiinflammatoire cytokinen en adenosine
- vasculaire (dys)functie:
- effecten op noradrenalinegevoeligheid
- effecten op endotheelfunctie
- circulerende endotheelcellen
- renale schade (urine-excretie van specifieke markers van proximale en distale tubulusschade).

Secundaire uitkomstmaten

adenosineconcentraties

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks antibiotische en ondersteunende therapie is de mortaliteit van septische shock anno 2006 nog altijd 30-50%. Als zodanig is er dus grote behoefte aan verder pathofysiologisch inzicht op grond waarvan nieuwe aangrijpingspunten voor farmacotherapie kunnen worden ontwikkeld. De adenosine-hypothese die in dit project centraal staat berust op de veronderstelling dat de overmatige immuunrespons bij sepsis van nadeel kan zijn

voor de patiënt.

Het beïnvloeden van de adenosinereceptor zou potentieel kunnen leiden tot een vermindering van de inflammatoire reactie en daarbij behorende weefselschade.

Doel van het onderzoek

Leidt blokkade van de adenosinereceptor met cafeïne tot een toename van de LPS-geïnduceerde inflammatoire respons en een toename van (subklinische) weefselschade?

Leidt de aanwezigheid van het C34T-polymorfisme van het enzym AMP-deaminase tot een verminderde inflammatoire respons en een vermindering van LPS-geïnduceerde weefselschade?

Onderzoeksopzet

dubbelblind placebo gecontroleerd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Drie groepen krijgen LPS. 1 groep zal cafeïne krijgen, de andere groep een placebo. de AMPD1 groep zal net als de placebo groep worden benaderd.

Inschatting van belasting en risico

LPS-infusie: Intraveneuze injectie van endotoxine (= LPS) 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.

Toediening van cafeïne: Cafeïne zal worden toegediend in een concentratie van 4 mg/kg. Er zijn geen gezondheidsrisico's die gepaard gaan met de infusie van cafeïne.

Toediening van acetylcholine, nitroprusside, en noradrenaline: Lokale infusie van deze stoffen leidt niet tot het optreden van systemische effecten. Er zijn geen gezondheidsrisico's die gepaard gaan met de infusie van deze middelen.

Bloedafname: gedurende de gehele studie: maximaal 400 ml.

Infusen: 1 intra-veneus infuus, 1 intra-arterieel infuus. Na verwijderen goed afdrukken om hematoom te voorkomen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
Nederland

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Postbus 9101
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)

Gezonde mannen (geen relevante medische voorgeschiedenis, geen medicatiegebruik)
nooit flauwgevallen
leeftijd 18-35
niet rokers

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

flauwvallen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-07-2007
Aantal proefpersonen:	33
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Acetylcholine
Generieke naam:	Acetylcholine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cafeïne
Generieke naam:	Cafeïne
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	LPS

Generieke naam:	Lipopolysaccharide
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nitroprusside
Generieke naam:	Nitroprusside
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	norepinephrine
Generieke naam:	noradrenaline
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2007
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	EUCTR2007-002860-86-NL
CCMO	NL17473.091.07