

De effecten van atazanavir-geïnduceerde hyperbilirubinemie tijdens humane endotoxemie.

Gepubliceerd: 13-03-2009 Laatste bijgewerkt: 05-05-2024

Het primaire doel van het onderzoek is het bepalen van het effect van de door atazanavir geïnduceerde hyperbilirubinemie op systemische activatie van het aangeboren immuunsysteem tijdens humane endotoxemie. Overige doelen zijn:- Bepalen of de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON33311

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

atazanavir-geïnduceerde hyperbilirubinemie tijdens humane endotoxemie.

Aandoening

- Bacteriële infectieziekten
- Verlaagde en niet-specifieke bloeddrukafwijkingen en shock

Synoniemen aandoening

Bloedvergiftiging, sepsis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Aangeboren immuun response, Endotoxemie, Hyperbilirubinemie, Inflammation

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de concentratie cytokines in de circulatie na toediening van LPS in de aan- of afwezigheid van atazanavir.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn:

- Endotheliale dysfunctie na toediening van LPS in de aan- of afwezigheid van atazanavir.
- Gastro-intestinale perfusie na toediening van LPS in de aan- of afwezigheid van atazanavir.
- Subklinische nierinsufficiëntie na toediening van LPS in de aan- of afwezigheid van atazanavir
- HO-1 activiteit na toediening van LPS in de aan- of afwezigheid van atazanavir

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Orgaanfalen tijdens sepsis wordt voornamelijk veroorzaakt door inflammatie, de productie van vrije radicalen en vasculaire schade. Het endogeen geproduceerde ongeconjugeerde bilirubine wordt beschouwd als een van de meest krachtige antioxidanten van het menselijk lichaam. In dierexperimenten is aangetoond dat bilirubine beschermd tegen onstekings-geïnduceerde sterfte. Bilirubine is echter niet beschikbaar voor humane toediening. Dit is de reden dat wij een bijwerking van atazanavir, namelijk hyperbilirubinemie, willen benutten. Atazanavir is een protease remmer die wordt gebruikt in de behandeling van

HIV-1 geïnfecteerde patiënten. Atazanavir remt UGT1A1, waardoor conjugatie van bilirubine wordt geremd en er een milde stijging ontstaat van de endogeen geproduceerde ongeconjugeerde bilirubine levels. Wij willen de anti-inflammatoire en vasculaire effecten van de door atazanavir geïnduceerde hyperbilirubinemie onderzoeken met behulp van het humane endotoxemie model. In dit model kunnen de belangrijkste aspecten van de immuunrespons op endotoxine worden onderzocht in vivo. Het humane endotoxemie model dient als een waardevol instrument om nieuwe potentiële behandelingsstrategieën te onderzoeken in een gestandaardiseerde setting.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het onderzoek is het bepalen van het effect van de door atazanavir geïnduceerde hyperbilirubinemie op systemische activatie van het aangeboren immuunsysteem tijdens humane endotoxemie.

Overige doelen zijn:

- Bepalen of de vasculaire hyporeactiviteit op endotheel-afhankelijk vasodilatoren en vasoconstrictoren kan worden voorkomen door de door atazanavir geïnduceerde hyperbilirubinemie.
- Bepalen of de gastro-intestinale perfusie wordt verminderd tijdens humane endotoxemie en of dit effect kan worden gereduceerd door de door atazanavir geïnduceerde hyperbilirubinemie.
- Bepalen of subklinische nierschade kan worden gemoduleerd door hyperbilirubinemie, geïnduceerd door atazanavir.
- Het bepalen van de effecten van door atazanavir geïnduceerde hyperbilirubinemie op de HO-1 activiteit.

Onderzoeksopzet

Dubbel blinde, placebo-gecontroleerde parallel interventie studie tijdens experimentele endotoxemie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De vrijwilligers krijgen atazanavir (300 mg tweemaal per dag, vier dagen lang n=10) of placebo (n=10). Pre-hydratie zal worden gegeven door infusie van 1,5 L 2.5% glucose/0.45% NaCl oplossing in één uur, één uur voor de LPS toediening. De LPS, afkomstig van E coli:113 zal worden geïnjecteerd in één minuut (2 ng/kg i.v.).

Inschatting van belasting en risico

Een medisch interview en lichamelijk onderzoek maken deel uit van deze studie. Atazanavir veroorzaakt milde en reversibele hyperbilirubinemie. Overige bijwerkingen zijn mild (zie voor meer informatie de SPC van atazanavir). Toediening van LPS induceert griep-achtige symptomen gedurende ongeveer vier

uur. In totaal zal per vrijwilliger ongeveer 350 mL bloed worden afgenomen en alle urine worden verzameld.

Om de gastrointestinale perfusie te meten zal een 16F nasogastric tube worden ingebracht. Deze kan tijdens het inbrengen kortdurend milde irritatie in de keel en eventueel kokhalzen veroorzaken.

De vrijwilligers hebben geen direct voordeel van deelname aan het onderzoek. Een vergoeding zal worden uitgekeerd.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein-zuid 10
6525 GA Nijmegen
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein-zuid 10
6525 GA Nijmegen
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)

Leeftijd ≥ 18 en ≤ 35 yrs

Man

Gezond

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gebruik van medicijnen of anti-oxidatieve vitamine supplementen
- In het verleden een allergische reactie op atazanavir
- Roken
- Eerder spontane vagale collaps
- Voorgeschiedenis, symptomen of tekenen van cardiovasculaire ziekten
- Myocardinfarct of herseninfarct onder de 65 jaar in de familie anamnese
- Geleidingasafwijkingen op het ECG, bestaande uit een tweede graads atrioventriculair blok of een compleet bundeltakblok
- Hypertensie (gedefinieerd als RR systolisch > 160 of RR diastolisch > 90 mmHg)
- Hypotensie (gedefinieerd als RR systolisch < 100 of RR diastolisch < 50 mmHg)
- Nierinsufficiëntie (gedefinieerd als plasme creatinine > 120 $\mu\text{mol/l}$)
- Leverenzymafwijkingen of positieve hepatitis serologie
- Verhoogd ongeconjugerd bilirubine (suggestief voor Gilbert's syndroom)
- Positieve HIV serologie
- Immundeficiëntie
- Ziekte met koorts in de week voor het LPS experiment
- Deelname aan medicatie trial of bloeddonatie drie maanden voor het LPS experiment

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 11-05-2009
Aantal proefpersonen: 20
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Acetylcholine
Generieke naam: Acetylcholine
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Nitroglycerine
Generieke naam: Nitroglycerine
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Noradrenaline
Generieke naam: Noradrenaline
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Reyataz
Generieke naam: Atazanavir
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-03-2009
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO
Datum: 11-05-2009

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	EUCTR2009-010705-36-NL
CCMO	NL27052.091.09
Ander register	volgt