

De effecten van ijzer en ijzerchelatie tijdens humane endotoxinemie.

Gepubliceerd: 05-01-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Het primair doel van het onderzoek is het bepalen van het effect van de door ferrioxidesaccharaat (Venofer) veroorzaakte hyperferremie en de door deferasirox (Exjade) geïnduceerde hypoferremie op de activatie van het aangeboren immuunsysteem tijdens...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Nevenaspecten van infecties
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON33343

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ijzertoediening en ijzerchelatie tijdens humane endotoxinemie.

Aandoening

- Nevenaspecten van infecties
- 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: endotoxinemie, ijzer, ijzer chelatie, inflammatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat is de concentratie cytokines in de circulatie na toediening van LPS in de aanwezigheid van Ferrioxidesaccharaat (Venofer®), Deferasirox (Exjade®) of placebo.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn:

Markers van ijzerhomeostase:

- plasma spiegels van hepcidin, transferrine, soluble transferrin receptor, serum ijzer, totale ijzerbindingscapaciteit, GDF15.
- expressie van dezelfde eiwitten in geïsoleerde monocytten op mRNA en eiwit niveau.

Markers van oxidatieve stress in volbloed/plasma:

- neurofielen burst, concentratie van thiolen, TBARS, carbonylen, superoxide dysmutase, glutathion peroxidase, hemoxygenase-1 mRNA en eiwit.

Subklinische orgaanschade:

- Endotheliale dysfunctie gemeten als de verandering van doorbloeding van de onderarm in reactie op intra-arteriële toediening van vasoactieve medicatie (acetylcholine, nitroglycerine en noradrenaline).

- Subklinische nierschade (gemeten als uitscheiding van tubulaire eiwitten

GST-alfa en pi in de urine)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ijzer-homeostase beïnvloedt het immuunsysteem, en inflammatie beïnvloedt ijzer-homeostase.

Ijzer werkt als een katalysator bij het vormen van zuurstofradicalen, die nodig zijn voor het effectief doden van pathogenen, maar die ook de immuunrespons versterken die wordt geassocieerd met orgaanschade. Ijzer kan delen van het immuunsysteem beïnvloeden zoals cytokine activiteit, de vorming van stikstof-oxide (NO) en de proliferatie van immuuncellen. Effecten van een teveel aan ijzer zijn verminderde antilichaam-gemedieerde fagocytose, veranderingen in T-lymfocyten subpopulaties, en verandering van de verdeling van lymfocyten in de verschillende compartimenten van het immuunsysteem. Verder is behandeling met ijzerpreparaten geassocieerd met acute exacerbaties van infectie. Zo resulteerde toediening van ijzersupplementen aan Afrikaanse kinderen bijvoorbeeld in een toename van malaria en sterfte, en bij kinderen met cerebrale malaria resulteerde het toedienen van een ijzer-chelator in een gunstiger ziekteverloop. Daarom is het controleren van ijzerhomeostase van centraal belang in het genezingsproces van een infectie. Dit is belangrijk voor de ontwikkeling van toekomstige therapeutische aangrijpingspunten voor de behandeling van sepsis. Bovendien wordt endotheelschade beschouwd als een van de belangrijkste oorzaken voor het ontwikkelen van oorgaanfalen tijdens sepsis. Het reduceren van oxidatieve stress door middel van een ijzer chelator zou een nieuwe therapie kunnen zijn om endotheelschade tijdens sepsis te verminderen.

Aan de andere kant leidt inflammatie tot de toegenomen productie van hepcidin. Dit eiwit staat centraal in the ijzer homeostase en vermindert de opname van ijzer uit de darm en remt het vrijkomen van ijzer uit macrofagen. Op deze manier kunnen voortdurend hoge hepcidine spiegels leiden tot 'inflammatie geassocieerde anemie'. Deze vorm van anemie is een frequent gezien klinisch probleem tijdens chronische, maar ook acute systemisch inflammatie of infectie. Het bestuderen van de pathofysiologie van de verstoorde ijzerbalans tijd systemische inflammatie kan bijdragen aan de ontwikkeling van toekomstige therapiën voor dit ziektebeeld.

Echter, humane data over de effecten van ijzer op de aangeboren immuniteit ontbreken.

Middels het humane endotoxinemiemodel kunnen belangrijke eiwitten in de immuunrespons op een gram-negatieve stimulus onderzocht worden. Dit model dient

daarom als een waardevol instrument of potentiële nieuwe therapiën op een gestandaardiseerde manier nader te kunnen onderzoeken.

Wij willen het humane endotoxinemie model gebruiken om het immunomodulerende effect en de vasculaire effecten van ijzer te onderzoeken. Dit kan leiden tot het ontwikkelen van nieuwe therapiën voor patiënten met systemische infectie of inflammatie, en voor patiënten met geassocieerde anemie. Tevens zal deze studie meer inzicht geven in ons begrip van ijzerhomeostase en hepcidin regulatie.

Doel van het onderzoek

Het primair doel van het onderzoek is het bepalen van het effect van de door ferrioxidesaccharaat (Venofer) veroorzaakte hyperferremie en de door deferasirox (Exjade) geïnduceerde hypoferremie op de activatie van het aangeboren immuunsysteem tijdens humane endotoxinemie met betrekking tot cytokine release.

Overige doelen zijn:

- Bepalen of hoe de inductie van hepcidin en andere markers van ijzer homeostase tijdens humane endotoxinemie worden beïnvloed door de Venofer geïnduceerde hyperferremie en de Exjade geïnduceerde hypoferremie.
- Bepalen hoe Venofer geïnduceerde hyperferremie en de Exjade geïnduceerde hypoferremie oxidatieve stress moduleren tijdens humane endotoxinemie.
- Bepalen van de effecten van Venofer geïnduceerde hyperferremie en de Exjade geïnduceerde hypoferremie op subklinische orgaanschade, met betrekking tot endotheel dysfunctie en nierschade.

Onderzoekopzet

Dubbel blinde, placebo-gecontroleerde parallele interventiestudie bij gezonde vrijwilligers tijdens experimentele humane endotoxinemie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De vrijwilligers worden gerandomiseerd in 5 groepen. 1. Ijzer toediening + placebo voorafgaand aan endotoxinemie (N=12): T=-2: Placebo oraal T=-1: Ferrioxidesaccharaat (Venofer®) 1.25 mg/kg i.v. T= 0: 2ng/kg LPS i.v. 2. Placebo + Ijzer chelatatie voorafgaand aan endotoxinemie (N=12) T=-2: Deferasirox (Exjade®) 30mg/kg oraal T=-1: Placebo i.v. T= 0: 2ng/kg LPS i.v. 3. Placebo + Placebo voorafgaand aan endotoxinemie (N=12) T=-2: Placebo oraal T=-1: Placebo i.v. T= 0: 2ng/kg LPS i.v. 4. Ijzer chelatatie voorafgaand aan placebo (N=8) T=-2: Deferasirox (Exjade®) 30mg/kg oraal T=-1: Placebo i.v. T= 0: Placebo i.v. 5. Ijzer toediening voorafgaand aan placebo (N=8) T=-2: Placebo oraal T=-1: Ferrioxidesaccharaat (Venofer®) 1.25 mg/kg i.v. T= 0: Placebo Pre-hydratie zal worden gegeven door infusie van 1.5 liter 2.5% glucose/0.45% NaCl oplossing in één uur, één uur voor de LPS toediening. (gelijktijdig gestart met Ferrioxidesaccharaat (Venofer®) toediening)

Inschatting van belasting en risico

Een medisch interview en lichamelijk onderzoek maken deel uit van deze studie. Venofer veroorzaakt een reversibele hyperferremie en deferasirox veroorzaakt een reversibele hypoferremie. Overige bijwerkingen zijn beschreven in de bijbehorende SPC's.

Toediening van LPS induceert griep-achtige symptomen gedurende ongeveer vier uur. In totaal zal per vrijwilliger ongeveer 350-400 ml bloed worden afgenomen en alle urine worden verzameld.

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 jr
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 ijzer preparaten of ijzer chelatoren.
- Roken.
- Eerder spontane vasovagale collaps.
- Voorgeschiedenis, symptomen of tekenen van cardiovasculaire ziekten.
- Myocardinfarct of herseninfarct onder de 65 jaar in de familie anamnese.
- Geleidingsafwijkingen op het ECG, bestaande uit een eerste graads atrioventriculair blok of een compleet bundeltakblok.
- Hypertensie (gedefinieerd als RR systolische > 160 of RR diastolisch > 90 mmHg)
- Hypotensie (gedefinieerd als RR systolisch < 100 of RR diastolisch < 50)
- Nierinsufficiëntie (gedefinieerd als plasma creatinine > 120 $\mu\text{mol/l}$)
- Leverenzymafwijkingen of positieve hepatitis serologie.
- Verhoogd bilirubine > 20 $\mu\text{mol/l}$
- 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.
- Deelname aan een eerder studie waarbij LPS werd toegediend.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-11-2009
Aantal proefpersonen:	54
Type:	Verwachte 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:	Exjade
Generieke naam:	Deferasirox
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:	Venofer
Generieke naam:	ferrioxidesaccharaat

Registratie:

Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-01-2010

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	EUCTR2009-014639-19-NL
CCMO	NL29171.091.09
Ander register	volgt