

Het effect van dipyridamol gebruik op de immuunrespons na endotoxinemie

Gepubliceerd: 28-12-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Primair: het bepalen van het effect van dipyridamol op de aangeboren immuniteit na endotoxinemie. Secundair: 1. Bepalen of de vasculaire hyporeactiviteit op endotheel-afhankelijke vasodilatoren en vasoconstrictoren kan worden voorkomen door...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON34679

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Het effect van dipyridamol gebruik op de immuunrespons na endotoxinemie

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 immuunrespons, Adenosine, Endotoxinemie, Inflammatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De concentraties circulerende cytokines na LPS infusie in aan- en afwezigheid van dipyridamol.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire maten zijn:

Endotheel dysfunctie, vasculaire reactiviteit, subclinische nier schade en de circulerende adenosine concentratie na LPS toediening in de aan en afwezigheid van dipyridamol.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks het gebruik van antimicrobiële middelen en maximaal ondersteunende therapie gaat sepsis nog steeds gepaard met een hoge mortaliteit. Bij sepsis is er sprake van een gegeneraliseerde inflammatoire reactie op een lokale infectie. Dit zogenaamde Systemic Inflammatory Response Syndrome gaat gepaard met een stijging van pro-inflammatoire cytokinen, die onder meer aanleiding geven tot vaatverwijding, oedeem, en meervoudig orgaanfalen. Vanwege de slechte prognose van sepsis is het van groot belang om nieuwe aangrijpingspunten voor farmacotherapie te identificeren. Dierexperimenteel onderzoek suggereert dat de adenosinereceptor een potentieel nieuw aangrijpingspunt vormt.

Adenosine wordt zowel binnen de cel als buiten de cel gevormd door de hydrolyse van AMP. Door binding aan membraangebonden G-eiwit gekoppelde adenosinereceptoren induceert adenosine een veelheid aan effecten, zoals vaatverwijding, remming van inflammatie en trombocytenaggregatie, verhogen van de tolerantie tegen ischemie-reperfusie en modulatie van de activiteit van het sympathische zenuwstelsel. Met name in situaties waarin weefselschade dreigt, zoals tijdens ischemie of inflammatie neemt de extracellulaire adenosine snel toe. Bij septische shock is zelfs een 20-voudige stijging van de

adenosineconcentratie waargenomen. Toegenomen stimulatie van adenosinereceptoren beperkt vervolgens de weefselschade. Vele dierexperimentele studies hebben recent aangetoond dat adenosine zo een negatief feedbackmechanisme vormt om excessieve weefselschade tijdens inflammatie te voorkomen.

Adenosine heeft een zeer korte halfwaardetijd omdat het snel door de cel wordt opgenomen en gemetaboliseerd. Om de effecten van adenosine te verbeteren maken we gebruik van dipyridamol, een adenosine reuptake inhibitor om op die manier langer hoge adenosineconcentraties na te streven.

Doel van het onderzoek

Primair: het bepalen van het effect van dipyridamol op de aangeboren immuniteit na endotoxinemie.

Secondair:

1. Bepalen of de vasculaire hyporeactiviteit op endotheel-afhankelijke vasodilatoren en vasoconstrictoren kan worden voorkomen door dipyridamol tijdens endotoxinemie.
2. Bepalen of de subklinische weefselschade die ontstaat tijdens endotoxinemie kan worden gemoduleerd door dipyridamol.
3. Het bepalen van de dipyridamol-geïnduceerde toename in adenosine concentratie na endotoxinemie.

Onderzoeksopzet

Dubbel blinde, placebo-gecontroleerde parallel interventie studie tijdens endotoxinemie

Onderzoeksproduct en/of interventie

De vrijwilligers zullen gedurende 7 dagen 2 maal daags 200mg persantin retard of placebo gebruiken. In beide groepen zullen in totaal 10 vrijwilligers deelnemen. Op de dag van het experiment zal er prehydratie plaatsvinden in de vorm van 1,5 L NaCl/Gluc. Daarna zal in 1 minuut de LPS worden geïnfundeed. Gedurende het experiment zal 1 maal voor en 4 uur na LPS infusie een onderarmsstudie worden verricht waarbij endotheelfunctie zal worden onderzocht

Inschatting van belasting en risico

Bij de screening worden een medisch interview, lichamelijk onderzoek en een ECG verricht. Verder wordt er bloed geprikt.

De meest voorkomende bijwerking van Dipyridamol gebruik is hoofdpijn.

Toediening van LPS veroorzaakt griep-achtige symptomen gedurende ongeveer 4 uur. In totaal zal per vrijwilliger 350 ml bloed worden afgenomen en alle urine

worden verzameld. De vrijwilligers hebben geen direct voordeel van de studie. Er zal een vergoeding worden betaald. Er wordt op de experiment dag een arterieel en veneus infuus geprikt. Hierbij zou een hematoom kunnen ontstaan. tevens zijn tintelingen in een vinger beschreven.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Postbus 9101
6500 HB 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 and ≤ 35 jaar
man
gezond

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Gebruik van medicatie
In het verleden allergische reactie na dipyridamole
Spontane vagale collaps
Roken
Voorgeschiedenis of symptomen van cardiovasculaire ziekten
ECG afwijkingen
Hypertensie (RR systolisch > 160 of RR diastolisch > 90).
Hypotensie (RR systolisch < 100 of RR diastolisch < 50).
Nierfunctiestoornissen (plasma creatinine $> 120 \mu\text{mol/l}$).
Leverenzym afwijkingen of positieve hepatitis serologie
Positieve HIV serologie
Immuundeficientie
Ziekte met koorts in de week voor LPS experiment
Deelname aan een andere studie of donatie van bloed in de voorgaande 3 maanden.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-04-2010
Aantal proefpersonen:	30

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Acetylcholine
Generieke naam:	Acetylcholine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nitroprusside
Generieke naam:	Nitroprusside
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Noradrenaline
Generieke naam:	Noradrenaline
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Persantin
Generieke naam:	Dipyridamol
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2010
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	EUCTR2009-016963-12-NL
CCMO	NL30625.091.09
Ander register	volgt