

Immuunparalyse bij traumapatiënten: een exploratieve studie

Gepubliceerd: 07-12-2011 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Het identificeren van de factoren en onderliggende mechanismes die betrokken zijn bij de ontwikkeling van immuunparalyse bij trauma patiënten. Het verloop van immuun paralyse en betrokken factoren in de tijd bestuderen.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Immuunstoornissen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON35513

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Immuunparalyse bij traumapatiënten

Aandoening

- Immuunstoornissen NEG

Synoniemen aandoening

Immuunparalyse, verminderde werking van het immuunsysteem na trauma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: immuunparalyse, Immuunsysteem, Trauma

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Cytokine productie na ex vivo bloed stimulatie om immuun paralyse vast te stellen.

Secundaire uitkomstmaten

Plasma mtDNA concentraties

mRNA expressie van genen die betrokken kunnen zijn bij immuunparalyse

DAMP concentraties in plasma

Infecties

Bloed gas waarden

Vitale parameters

Leeftijd

Body Mass Index (BMI)

Trauma mechanisme

Injury Severity Score (ISS)

Medicatie gebruik

Chirurgische interventies

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks de vele inspanningen om de traumazorg en de verkeersveiligheid te verbeteren, is trauma nog steeds een van de belangrijkste doodsoorzaken bij mensen onder de 50 jaar in de Westerse wereld. Patiënten sterven danwel vlak na een trauma als gevolg van opgelopen verwondingen, of na een aantal dagen, vaak als gevolg van post-traumatische immunologische complicaties veroorzaakt door een dysfunctioneel immuunsysteem, de zogenaamde immuunparalyse, zoals sepsis en

multi orgaanfalen (MOF).

Immuunparalyse is een aandoening die vaak wordt waargenomen na een trauma. Deze aandoening wordt gekenmerkt door het niet reactief zijn van het immuunsysteem bij invasie door pathogenen. Er is gesuggereerd dat immuunparalyse wordt veroorzaakt door een overcompenserende reactie op de activering van het immuunsysteem kort na trauma. Een andere hypothese betreft de uitputting van het immuunsysteem door de betrokken eerste hit.

Een aantal klinische studies met immunomodulerende interventies zijn uitgevoerd in een poging om immuunparalyse bij trauma patiënten te voorkomen. Er kunnen echter geen definitieve conclusies worden getrokken uit deze studies. Om doelen voor preventieve en/of therapeutische behandelingen te identificeren is extra kennis over de factoren die betrokken zijn in de pathogenese van immuunparalyse noodzakelijk. Bovendien is het cruciaal om het tijdsverloop van de immuunrespons op het initiële trauma en de staat van het aangeboren immuunsysteem na een trauma in kaart te brengen, zodat in de toekomst patiënten in aanmerking kunnen komen voor op maat gemaakte immunomodulerende behandelingen.

Het immuunsysteem wordt geactiveerd door binding van pathogen associated molecular patterns (PAMPs) om pattern recognition receptors (PRRs).

Ziekteverwekkers kunnen worden herkend via deze route, maar PRRs kunnen ook zogenaamde danger associated molecular patterns (DAMPs) binden. DAMPs zijn factoren die worden vrijgegeven door beschadigde of gestresste cellen. In geval van een trauma leidt de uitgebreide weefselschade tot het vrijkomen van grote hoeveelheden DAMPs. Daarom lijkt het aannemelijk dat DAMPs een grote impact hebben op de immuunrespons na een trauma.

Onlangs werd ontdekt dat mitochondriaal DNA (mtDNA), een DAMP bij traumapatiënten is. Verhoogde concentraties van mtDNA zijn waargenomen bij trauma patiënten. De gelijkenissen tussen mtDNA en bacteriële DNA leidt tot de binding van mtDNA aan PRRs die bacterieel DNA herkennen. Zhang et al. beschreef recent inflammatoire reacties na letsel veroorzaakt door de verspreiding van mitochondriale DAMPs. Deze ontstekingsreacties zouden uiteindelijk kunnen leiden tot de ontwikkeling van immuunparalyse.

In deze studie onderzoeken we de concentraties en de effecten van DAMPs, met een initiële focus op mtDNA, bij traumapatiënten. Een relatie tussen de aanwezigheid van mtDNA en de ontwikkeling van immuunparalyse kan duiden op een rol voor mtDNA in de pathogenese van immuunparalyse en daarom een **potentieel therapeutisch doelwit vormen.

Naast het onderzoek naar DAMPs/mtDNA, is dit onderzoek ook gericht op het mechanisme dat betrokken is immuunparalyse. Er is gesuggereerd dat verminderde Human Leucocyte Antigen - DR (HLA-DR) expressie op monocyten een rol speelt in, of indicatief is voor de ontwikkeling van immuunparalyse. Suppression of tumorigenicity 2 (ST-2) is een negatieve regulator van macrofaagfunctie en wordt ook beschreven als belangrijke factor in immuunparalyse. IL-1R-associated kinase-M (IRAK-M) is een remmer van de aangeboren immuunrespons dat geassocieerd wordt met immuunparalyse in septische patiënten. Analyse van mRNA-expressie van deze factoren en het tijdsverloop zou meer inzicht kunnen bieden in de relatie tussen immuunparalyse en de expressie van HLA-DR, IRAK-M,

ST-2 en andere potentiële markers.

Tot slot, het doel van deze observationele studie is het bepalen van de relatie tussen factoren die vrijkomen na een trauma, bijvoorbeeld mtDNA, en de ontwikkeling van immuunparalyse, het tijdsverloop van de ontstekingsreactie en de toestand van het immuunsysteem na een trauma, en de onderliggende cellulaire mechanismen van immuunparalyse. Dit kan leiden tot de identificatie van voorspellende markers, potentiële therapeutische doelwitten en een tijds punt voor therapeutische interventie.

Doel van het onderzoek

Het identificeren van de factoren en onderliggende mechanismes die betrokken zijn bij de ontwikkeling van immuunparalyse bij trauma patiënten. Het verloop van immuun paralyse en betrokken factoren in de tijd bestuderen.

Onderzoeksopzet

Patiënten die 18 jaar of ouder zijn en een trauma hebben doorgemaakt kunnen worden opgenomen in de studie. Bloed wordt afgenomen op tijdstippen:

- MMT (door MMT helikopter team, indien van toepassing)
- SEH (op het moment van opname op de afdeling spoedeisende hulp)
- Dag 1 na trauma
- Dag 3 na trauma
- Dag 5 na trauma
- Dag 7 na trauma
- Dag 10 na trauma
- Dag 14 na trauma

Indien mogelijk zal een bestaande arteriële lijn of intraveneuze lijn worden gebruikt om het bloed af te nemen. Een venapunctie zal alleen worden uitgevoerd wanneer dat nodig is. Informed consent wordt gevraagd wanneer een venapuncture nodig is om bloed te verkrijgen.

Inschatting van belasting en risico

Alleen bloedafnames; belasting verwaarloosbaar

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 10

6500 HB Nijmegen
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 10
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)

Patiënten die met trauma opgenomen worden in het UMC St Radboud

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Leeftijd onder de 18 jaar
Te verwachten klinische risico's bij bloedafname
Bekend HIV/AIDS
Bekend met aandoeningen die het immuunrespons kunnen beïnvloeden(bijv. auto-immuunziekten)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-10-2011

Aantal proefpersonen: 30

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-12-2011

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

CCMO

ID

NL38169.091.11