

De effecten van bilirubine infusie op de activatie van de aangeboren afweer tijdens humane endotoxinemie.;Een parallel, open label, placebo gecontroleerde pilot studie.

Gepubliceerd: 25-10-2011 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Het primaire doel van het onderzoek is het bepalen van het effect van hyperbilirubinemie op systemische activatie van het aangeboren immuunsysteem tijdens humane endotoxinemie. Overige doelen zijn:- Bepalen of de oxidatieve stress tijdens...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Bacteriële infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON35603

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LPSBILI

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: Bilirubine, Inflammatie, Lipopolysaccharide, Vasculaire hyporeactiviteit

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

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

Secundaire uitkomstmaten

- Oxidatieve stress/ anti-oxidatieve capaciteit na LPS toediening in de aan- of afwezigheid van hyperbilirubinemie
- Vasculaire hyporeactiviteit optredend na LPS in de aan of afwezigheid van hyperbilirubinemie, tevens de concentratie van adhesiemoleculen (E/P-selectin, VCAM, ICAM).
- Het optreden van subklinische nierschade gemeten middels diverse markers na LPS toediening in de aan- of afwezigheid van hyperbilirubinemie
- Activatie van HO-1 en iNOS na LPS in de aan- of afwezigheid van hyperbilirubinemie.

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 ontsteking en ontsteking-geïnduceerde sterfte. Recente studies door onze onderzoeksgroep toonden gunstige effecten als bilirubine werd verhoogd door het gebruik van atazanavir. Tijdens deze experimenten werd LPS (lipopolysaccharide, dit model wordt ook wel 'humane endotoxinemie' genoemd) toegediend wat een ontstekingsreactie veroorzaakt. Deze ontstekingsreactie werd bij proefpersonen met een verhoogd bilirubine gemoduleerd en vasculaire hyporeactiviteit tijdens ontsteking kon worden voorkomen. Destijds was bilirubine voor intraveneuze toediening nog niet beschikbaar. Inmiddels is dit wel het geval en een recente studie van collega Douwe Dekker van de Farmacologie-Toxicologie uit dit centrum heeft laten zien dat bilirubine toediening veilig kan geschieden en voor een voorspelbare concentratie bilirubine na toediening zorgt.

Omdat we niet kunnen uitsluiten dat de gunstige effecten zoals gevonden in de studie met atazanavir direct gerelateerd zijn aan dit middel en ook omdat atazanavir gebruik voor patiënten met sepsis niet wenselijk is (door bijwerkingen en de onmogelijkheid om de concentratie van bilirubine goed te reguleren) zullen aanvullende experimenten met bilirubine intraveneus waardevolle aanvullende informatie opleveren.

Wij willen de anti-inflammatoire en vasculaire effecten van intraveneus toegediend bilirubine onderzoeken met behulp van het humane endotoxemie model. In dit model kunnen de belangrijkste aspecten van de immuunrespons op LPS 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 hyperbilirubinemie op systemische activatie van het aangeboren immuunsysteem tijdens humane endotoxinemie.

Overige doelen zijn:

- Bepalen of de oxidatieve stress tijdens endotoxinemie kan worden beïnvloed door bilirubine
- Bepalen of de vasculaire hyporeactiviteit op vasodilatoren acetylcholine en nitroglycerine kan worden voorkomen door intraveneus toegediende bilirubine. Tevens wordt gekeken of hyperbilirubinemie effecten heeft op de afgifte van diverse adhesiemoleculen.
- Bepalen of subklinische nierschade kan worden gemoduleerd door hyperbilirubinemie
- Het bepalen van de effecten van hyperbilirubinemie op de HO-1 en iNOS activiteit.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde open label placebo gecontroleerde studie tijdens experimentele endotoxinemie in gezonde vrijwilligers.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen worden geïnccludeerd in 1 van 3 protocollen: 1. 2 proefpersonen krijgen 2.9 mg/kg bilirubine (opgelost in albumine 200 mg/ml). 2. 10 proefpersonen krijgen 387 mg/kg albumine welke dient als placebo voor de oplossing waarin zich ook bilirubine bevindt. De hoeveelheid toegediend albumine in beide groepen is gelijk (genormaliseerd voor kg lichaamsgewicht). Na 15 minuten wordt 2 ng/kg LPS (E coli O:113) toegediend. 3. 10 proefpersonen krijgen eerst 2.9 mg/kg bilirubine (opgelost in albumine 200 mg/ml). Na 15 minuten wordt 2 ng/kg E. coli LPS toegediend/

Inschatting van belasting en risico

Een medisch interview en lichamelijk onderzoek maken deel uit van deze studie.

Bilirubine voor infusie veroorzaakte in de studie naar veiligheid, kinetiek en dynamiek van collega D. Dekker geen ernstige bijwerkingen. Tevens is dit niet te verwachten op grond van studies in het verleden waarvoor wij verwijzen naar het IMPD. Bij 3 proefpersonen was er sprake van een adverse event welke als ongerelateerd aan het middel zijn beoordeeld. (1 proefpersoon maakte een bijna-collaps mee bij het prikken van de infusen, 1 proefpersoon bleek 10 dagen na deelname een appendicitis te hebben en bij 1 proefpersoon werd 1 uur na toediening van bilirubine een variatie/versnelling in het hartritme geobserveerd, hiervoor is de cardioloog geconsulteerd welke vaststelde dat het hier om normale, fysiologische, variaties in het hartritme ging welke geen verdere consequenties hebben.

Toediening van LPS induceert griep-achtige symptomen gedurende ongeveer vier uur. In totaal zal per vrijwilliger ongeveer 400 mL bloed worden afgenomen en zal 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 jaar
- Mannelijk geslacht
- Gezond

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gebruik van medicatie of vitamine preparaten met anti-oxidatief effect
- Eerdere allergische reactie op albumine of een ander gebruikt middel in de studie
- Roken
- Eerdere spontane vagale collaps
- Voorgeschiedenis of tekenen passend bij cardiovasculaire ziekte.
- Voorgeschiedenis of familie geschiedenis van hartinfarct of beroerte op jonger dan 65 jarige leeftijd
- Geleidingsafwijkingen op het ECG bestaande uit een 1e of hogere graads AV block of een

complex bundeltak blok

- Hypertensie (gedefinieerd als herhaalde metingen systolisch > 160 of diastolisch > 90 mmHg).
- Hypotensie (gedefinieerd als systolisch < 100 of diastolisch < 50 mmHg).
- Nierfunctiestoornissen (plasma kreatinine >120 µmol/l).
- Leverfunctiestoornissen of een positieve hepatitis B serologie.
- Een bilirubine bij screening >15 µmol/L en een normaal direct bilirubine als teken van het syndroom van Gilbert.
- Positieve HIV serologie of andere ziekte geassocieerd met immuun deficiëntie.
- Koortsende ziekte in de week voor deelname.
- Deelname aan ander geneesmiddelen onderzoek of bloeddonatie 3 maanden voorafgaand aan LPS infusie.
- Gebrek aan vermogen om de aard en inhoud van de studie goed te begrijpen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	22
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Albuman
Generieke naam:	albumine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam:	Bilirubine voor infusie 6 mg/ml
Generieke naam:	Bilirubine voor infusie 6 mg/ml
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Miochol-E
Generieke naam:	Acetylcholine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nitroglycerine
Generieke naam:	Nitroglycerine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2012
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

EudraCT

CCMO

Ander register

ID

EUCTR2011-004969-32-NL

NL38438.091.11

Volgt