

De pathogenese van dengue virus infectie in patienten met sikkelcelanemie

Gepubliceerd: 20-03-2012 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Het onderzoeken van de pathogenese van endotheelcelactivatie in met dengue geïnfecteerde patienten met sikkelcelanemie

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Hemoglobinopathieën
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON37382

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Dengue virus infectie en sikkelcelanemie

Aandoening

- Hemoglobinopathieën
- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

dengue, knokkelkoorts

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dengue virus, endotheel, sikkelcelanemie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Uit het supernatant van de HUVECs die met de met dengue geïnfecteerde PBMCs

zijn geïncubeerd willen we de volgende zaken bepalen:

Virus titer

Inflammatoire parameters (TNF- α , IL-1 β)

Coagulatie parameters (TF, sTM)

Secundaire uitkomstmaten

-

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Jaarlijks vinden er wereldwijd 50-100 miljoen dengue virusinfecties plaats in tropische en subtropische landen.

Het merendeel van deze infecties kent een mild beloop, maar er kunnen ook ernstige ziektebeelden ontstaan, zoals dengue hemoragische koorts (DHF) en dengue shock syndroom (DSS). Een ernstige dengue infectie wordt gekenmerkt door een trombocytopenie, bloedingen, leverfunctie stoornissen en een acuut ontstaan van vaatlekkage. Er wordt gehypothetiseerd dat een cytokinestorm de oorzaak is van deze ernstige symptomen.

Belangrijke klinische symptomen van een ernstige dengue infectie zijn vaatlekkage en bloeding. De hypothese is dat deze symptomen mede worden veroorzaakt door activatie van het endotheel. Aan de andere kant zijn de primaire target cellen van het dengue virus de monocytten. Weliswaar is in vitro aangetoond dat dengue virus ook endotheelcellen kan infecteren, maar of dat in vivo ook gebeurt is nog steeds niet helemaal duidelijk.

Een fatale casus van een dengue geïnfecteerde patient met onderliggend sikkelcelanemie leidde tot de hypothese dat sikkelcelanemie een ernstiger beloop van een dengue virusinfectie zou kunnen veroorzaken. Tijdens een dengue epidemie in Cuba is ook een relatie tussen sikkelcelanemie en ernstige dengue infecties beschreven. De hypothese was dat de monocytten van patienten met sikkelcelanemie al een verhoogde inflammatoire werking hebben op het endotheel.

Als endotheelcellen van patienten met sikkelcelanemie al geactiveerd worden zonder bijkomende infectie, dan is het waarschijnlijk dat de hyperreactiviteit van macrophagen gedurende een dengue infectie de activatie van het endotheel verhoogd, waardoor ernstig vaatlekkage en bloedingen kunnen ontstaan.

Doel van het onderzoek

Het onderzoeken van de pathogenese van endotheelcelactivatie in met dengue geïnfecteerde patienten met sikkelcelanemie

Onderzoeksopzet

Experimentele in vitro studie met humaan materiaal

Patienten met een sikkelcelanemie met genotype HbSS, die op de poli hematologie komen voor controle van hun sikkelcelanemie zullen worden gevraagd om deel te nemen aan de studie. Nadat er informed consent is verkregen zal er 20 ml bloed worden afgenomen in een EDTA buis. Als controles zullen eventuele begeleiders met dezelfde genetisch achtergrond worden gevraagd. Ook zij zullen de informed consent procedure moeten volgen.

Deze buis wordt meteen opgehaald en verwerkt. De polymorfonucleaire cellen (PBMCs) zullen worden gescheiden van het overige bloed over een laag Ficoll. Als een 0-meting zullen de PBMCs van de sikkelcelpatienten en de controles worden gestimuleerd met LPS en conA. Daarna zullen de PBMCs van beide groepen worden geïnfecteerd en vervolgens geïncubeerd met HUVECs (humane vasculaire endotheelcellen). Tijdens deze infectie zullen er dagelijks samples van het supernatant worden genomen waar inflammatoire (TNF- α , IL-1 β) en coagulatie (TF, sTM) parameters zullen worden gemeten.

Inschatting van belasting en risico

Er is een risico op pijn bij de venapunctie en een hematoom op de prikplaats.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

postbus 2040
3000 CA Rotterdam
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

postbus 2040
3000 CA Rotterdam
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)

Volwassen patient met sikkelcelanemie (HbSS genotype)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Bloedtransfusie in de voorgaande 3 maanden
Pijnlijke vaso-occlusieve crisis/acute chest syndroom/beroerte of een andere complicatie in de voorgaande 2 weken
Gebruik van hydroxyurea

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	24-05-2012
Aantal proefpersonen:	26
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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

NL39271.078.11