

Effect van zuurstofstatus op Hypoxia Inducible Factor 1- α . Een pilot studie

Gepubliceerd: 25-04-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is het bepalen van de effecten van hyperoxie en hypoxie in gezonde vrijwilligers op de kinetiek van HIF1 α mRNA in circulerende leukocyten. De secundaire doelen zijn het bepalen van de effecten van hyperoxie en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38504

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Zuurstofstatus en Hypoxia Inducible Factor 1- α

Aandoening

- Overige aandoening
- Immunstoornissen NEG
- Nevenaspecten van infecties

Synoniemen aandoening

bloedvergiftiging, sepsis

Aandoening

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 afweersysteem, Hypoxia Inducible Factor 1-α, Ontsteking, Zuurstof

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het belangrijkste eindpunt is het verschil in HIF1 α mRNA in circulerende leukocyten tussen de hypoxie en hyperoxie groep.

Secundaire eindpunten zijn HIF1 α eiwit, aHIF mRNA expressie in circulerende leukocyten, gemeten ROS, fagocytose van leukocyten, ex vivo stimulatie van leukocyten met diverse inflammatoire stimuli en plasma levels van inflammatoire cytokines.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn HIF1 α eiwit, aHIF mRNA expressie in circulerende leukocyten, gemeten ROS en plasma levels van inflammatoire cytokines.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zuurstof is een veelgebruikt therapeutisch middel dat wordt gebruikt voor het optimaliseren van weefseloxygenatie. Een lage zuurstofniveau (hypoxie) kan leiden tot inadequate weefseloxygenatie, en als alle compensatiemechanismen falen of uitputten leidt dit tot orgaanfalen.

Hyperoxie daarentegen, kan ook schadelijk zijn; waarschijnlijk door het ontstaan van zuurstofradialen (engels: reactive oxygen species (ROS)). Recente in vitro en dierstudies hebben laten zien dat zuurstofstatus en het aangeboren immuunsysteem nauw met elkaar verweven zijn.

Zo kan hypoxia een pro-inflammatoir effect hebben, met name via Hypoxia Inducible Factor (HIF), waarvan HIF1 α de best onderzochte is. Andersom veroorzaakt ontsteking een intracellulaire hypoxische staat door een toegenomen intracellulaire zuurstofbehoefte.

Hyperoxie, daarentegen, is gerelateerd aan immuunsuppressie. In dierstudies is duidelijk geworden dat hyperoxie systemische inflammatie remt en overleving vergroot in inflammatoire ziekteprocessen. Echter, in diermodellen vergroot hyperoxie geïnduceerde immuunsuppressie de kwetsbaarheid voor pathogenen. In klinische studies is er tegenstrijdig bewijs ten aanzien van het effect van hyperoxie op het voorkomen van post-operatieve wondinfecties, waarbij het peroperatief beademen met 80% zuurstof in de ene studie leidt tot 50% reductie en in de andere studie leidt tot 100% stijging van wondinfecties.

Voortgaand hierop, zou het zo kunnen zijn dat het accepteren van hypoxie of bewerkstelligen van hyperoxie een goedkoop, niet-farmacologisch, niet-invasieve behandeling kan zijn die de immunresponse in een groot aantal inflammatoire ziekteprocessen moduleert. Zo zou bijvoorbeeld het afvlakken van de aangeboren afweer kunnen beschermen tegen de vroege hyperinflammatoire fase van sepsis. Omgekeerd zou stimulatie van het afweersysteem een manier kunnen zijn om sepsis-geïnduceerde immunoparalyse om te keren. Echter, tot nu toe is het meeste bewijs hiervoor geleverd in vitro en dierstudies. De precieze effecten van hypoxie en hyperoxie op de kinetiek van HIF α , zuurstofradicalen en de aangeboren afweer in mensen zijn maar weinig onderzocht. Daarom willen we onderzoeken wat het effect van hypoxia en hyperoxie is op de kinetiek van HIF α , zuurstofradicalen en onderdelen van de aangeboren afweer in gezonde proefpersonen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is het bepalen van de effecten van hyperoxie en hypoxie in gezonde vrijwilligers op de kinetiek van HIF1 α mRNA in circulerende leukocyten.

De secundaire doelen zijn het bepalen van de effecten van hyperoxie en hypoxie op HIF1 α eiwit en HIF1 α mRNA expressie in circulerende leukocyten, inductie van ROS, circulerende cytokinen, basale hemodynamische en ventilatoire parameters en het evalueren van de perifere weefseloxygenatie gemeten met "near infrared spectrometry".

Onderzoeksopzet

Een parallel, gerandomiseerd onderzoek in gezonde mannelijke vrijwilligers. De proefpersonen zullen worden gerandomiseerd naar hypoxie of hyperoxie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In de hypoxiegroep: de proefpersonen zullen gedurende 3,5 uur een geïndividualiseerde mix van stikstof en kamerlucht inademen in een luchtdicht beademingshelm. Het gasmengsel zal

continue en individueel getitreerd worden naar een perifere saturatie van 80-85%. In de hyperoxiegroep: de proefpersonen zullen gedurende 3,5 uur een 100% zuurstof inademen in een luchtdicht beademingshelm.

Inschatting van belasting en risico

Alle proefpersonen bezoeken het ziekenhuis voor een screeningsbezoek waarbij anamnese en lichamelijk onderzoek worden verricht (30 minuten). Tijdens het screeningsbezoek en de dag na het experiment zal middels venapunctie bloed worden afgenomen. Op de onderzoeksdag krijgen de proefpersonen een arteriële lijn, geplaatst onder lokale verdoving, voor het herhaaldelijk afnemen van bloed en registreren van de bloeddruk. Daarnaast krijgen ze een perifere infuus voor het toedienen van vloeistof. De proefpersonen zullen voor 3,5 uur worden blootgesteld aan hypoxie of hyperoxie, en daarna nog 5 uur worden gemonitord. Er is uitgebreid wetenschappelijk bewijs dat het induceren van hypoxie in gezonde mensen; milde bijverschijnselen zoals misselijkheid, hoofdpijn en duizeligheid na zes uur durende hypoxie zijn beschreven. Dit maakt de kans op deze bijverschijnselen tijdens dit onderzoek (waarbij er 3,5 uur hypoxie is) erg laag. Er zijn geen berichten over schade of ongemak gedurende hyperoxie. De proefpersonen zullen een beademingshelm dragen die is toegestaan voor medische zorg. Een arts of verpleegkundige zal continue aanwezig zijn in de onderzoekskamer, proefpersonen zullen continue worden gemonitord. In totaal zal ongeveer 350 ml bloed worden afgenomen, dit is vergelijkbaar met eerdere studies en heeft nooit geleid tot ongewenste effecten. Proefpersonen zullen niet direct voordeel hebben van deelname aan de studie. Een proefpersonenvergoeding wordt toegekend.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein-Zuid 10
Nijmegen 6525GA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein-Zuid 10
Nijmegen 6525GA
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
- Mannelijk geslacht
- Gezond

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- medicatiegebruik of roken
- anamnese of lichamelijk onderzoek passend bij hart-vaatziekten, voorgeschiedenis met arritmie, familieanamnese met myocardinfarct of cerebrovasculair accident onder 65 jaar, hartgeleidingsstoornis op het ECG met een 2e graads atrioventriculair block of een complex bundeltakblok, hypertensie (systolische druk >160 mmHg of diastolische druk >90 mmHg), hypotensie (systolische druk <100 mmHg of diastolische druk <50 mmHg).
- nierfunctiestoornis (plasma creatinine >120 $\mu\text{mol/l}$), leverenzymstoornissen (alkalisch fosfatase >230 U/L, ALAT >90 U/L),
- Voorgeschiedenis of elke duidelijke ziekte geassocieerd met immuunstoornis, pre-existente longziekte of astma.
- CRP > 20 mg/L, leukocyten $> 12 \times 10^9/\text{L}$, of klinisch significante acute ziekte (waaronder infecties) binnen 4 weken voor het experiment.
- Deelname aan medicatieonderzoek of bloeddonatie binnen 3 maanden voor experiment, recreatief gebruik van verdovende of geestveruimende middelen binnen 21 dagen voor het experiment, bezoek aan hoogte $>1500\text{m}$ of vliegreis van meer dan 3 uur binnen 4 weken voorafgaan aan het experiment, voorgeschiedenis van hoogteziekte, recente (<3 maanden) ziekenhuisopname of chirurgie met algehele anesthesie.
- Claustrophobie of onbehaagelijk gevoel tijdens een 10 minuten durende test waarbij een transparante ademhalingshelm wordt gedragen tijdens het screeningsbezoek

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-05-2013
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2013
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

Ander register

ID

NL43770.091.13

volgt