

Opzetten van een *twee hit* in vivo autoloog transfusie model in gezonde vrijwilligers

Gepubliceerd: 07-01-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Het opzetten van een *twee hit* in vivo autoloog RBCs transfusie model in gezonde mannelijke vrijwilligers.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39642

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Opzetten van een transfusie model in gezonde vrijwilligers

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

acute benauwdheid na een bloedtransfusie

Aandoening

transfusie gerelateerde longschade

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Beursaanvraag ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: gezonde vrijwilligers, opslagduur, TRALI, transfusie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Een significante stijging ($p < 0.05$, ANOVA multiple comparison test) in totale eiwit lekkage in de BAL-vloeistof van de proefpersonen in de experimentele groep (*eerste hit* met LPS en 1 unit RBCs opgeslagen voor 35 dagen) vergeleken met de controle groepen.

Secundaire uitkomstmaten

1. Een significante stijging in inflammatie en coagulatie markers in BALF en plasma samples van de proefpersonen in de experimentele groep (*eerste hit* met LPS en 1 unit RBCs opgeslagen voor 35 dagen) vergeleken met de controle groepen.
2. Identificatie van potentiële bio-markers voor TRALI.
3. identificatie van veranderingen in fenotype van getransfundeerde rode bloed cellen en hun interactie met cellen in de circulatie van de ontvanger.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Transfusie-gerelateerde acute longschade (TRALI) is de belangrijkste oorzaak van transfusie-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit. TRALI wordt beschouwd als een "twee hit" syndroom. De eerste *hit* is de onderliggende aandoening van de patient, bijvoorbeeld sepsis of een infectie. De *eerste hit* resulteert in priming van neutrofiele granulocyten. De *tweede hit* is de transfusie van een

bloedproduct, waarbij antilichamen aanwezig in een plasma bevattend bloedproduct of pro-inflammatoire stoffen aanwezig in opgeslagen cel-bevattende bloedproducten (bijvoorbeeld rode bloedcellen (RBC)) of de oude erythrocyten en/of bloedplaatjes de geprimeerde neutrofielen activeren. Deze activatie leidt uiteindelijk tot longoedeem oftewel TRALI. In tegenstelling tot de traditionele opvatting dat TRALI een goede prognose heeft, laten recente studies zien dat TRALI een aanzienlijk effect op morbiditeit en sterfte heeft. Dit blijkt vooral te gelden voor specifieke patiëntengroepen zoals intensive care patiënten. De associatie tussen transfusie en sterfte heeft geresulteerd in aanpassing van het donatiebeleid gericht op het verminderen van het risico van het optreden van TRALI. Plasmaproducten die afkomstig zijn van vrouwelijke donoren en meer specifiek multipara donoren hebben een hoger risico (tot wel 40%) op de aanwezigheid van antilichamen gericht tegen leukocyte antigenen en zijn geassocieerd met het optreden van TRALI. Dit was een reden voor Nederland en het Verenigd Koninkrijk om vanaf 2006 en 2003 respectievelijk een *male only* plasma donatiebeleid te introduceren. Door het uitsluiten van vrouwelijke donoren voor plasmadonatie is de incidentie van TRALI afgenomen, maar deze maatregel was niet voldoende om het optreden van TRALI volledig te voorkomen. Meer onderzoek is nodig om te bepalen of het gebruik van verse (huidige RBC worden maximaal 35 dagen opgeslagen in Nederland) cel-bevattende bloedproducten een aanvullende maatregel voor het verminderen van TRALI zou kunnen zijn. We hebben onlangs aangetoond in een in vivo diermodel dat het supernatant van opgeslagen RBC milde longschade veroorzaakt in de aanwezigheid van een "eerste hit" van lipopolysaccharide (LPS). Andere laboratorium studies lieten zien dat de erythrocyten in de opgeslagen RBC producten betrokken zijn bij het ontstaan van de milde longschade door verlies van het Duffy antigeen op de erythrocyte en door inductie van ontsteking van weefsel door acute ijzerafzetting in het weefsel. Klinische studies laten echter tegenstrijdige resultaten zien over de gevolgen van transfusie van opgeslagen RBCs en het ontstaan van respiratoire complicaties. In cardiothoracale chirurgie patiënten, respiratoire insufficiëntie en sterfte waren lager bij patiënten die verse RBC (bloed opgeslagen voor minder dan 14 dagen) toegediend kregen, vergeleken met patiënten die opgeslagen RBC (bloed opgeslagen voor meer dan 14 dagen) hadden ontvangen (7,4% vs. 11,0%, $P < 0.001$). Andere onderzoeksgroepen konden deze resultaten echter niet bevestigen.

Zoals hierboven beschreven is de gedachte dat opslagduur van cel bevattende bloedproducten (zoals rode bloedcellen) geassocieerd is met het ontwikkelen van TRALI. Het opzetten van een gerandomiseerde trial zou een logische stap zijn. Hoewel recente studies een relatief hoge incidentie van TRALI laten zien, is de incidentie in de algemene patiënten populatie nog steeds laag en de aanwezigheid of afwezigheid van een 'eerste hit' is moeilijk te meten in de klinische setting. Dit samen maakt het moeilijk om een gerandomiseerde klinische trial uit te voeren. Om deze reden stellen wij voor om een 'twee hit' in vivo autoloog RBC transfusie model op te zetten, dat wil zeggen een mild TRALI model bij gezonde vrijwilligers. Het model kan antwoord geven op de vraag of in de klinische setting opgeslagen RBC producten mild long letsel veroorzaken in aanwezigheid van een "eerste hit" (dat wil zeggen een milde vorm

van TRALI).

De voordelen van een dergelijk model zijn de volgende; 1) een autoloog transfusie model maakt het mogelijk om het effect van opslagduur op het ontstaan van longschade selectief te onderzoeken aangezien antilichaam gemedieerde TRALI is uitgesloten; 2) de "eerste hit" is gestandaardiseerd; 3) dit model kan ons helpen identificeren welke mechanismen betrokken zijn bij het ontstaan van opgeslagen RBC geïnduceerd long letsel en kan in de toekomst gebruikt worden om preventieve of therapeutische behandelingen te testen en voor het optimaliseren van de bewaarmethoden voor RBCs.

Doel van het onderzoek

Het opzetten van een *twee hit* in vivo autoloog RBCs transfusie model in gezonde mannelijke vrijwilligers.

Onderzoeksopzet

In totaal zullen 18 vrijwilligers meedoen aan de studie verdeeld over 3 groepen van 6:

Groep 1 (6 personen): Lipopolysaccharide (LPS) 2ng/kg toediening + fysiologisch zout

Groep 2 (6 personen): LPS toediening + rode bloed cel (RBC) transfusie (2 dagen opslag)

Groep 3 (6 personen): LPS toediening + rode bloed cel (RBC) transfusie (35 dagen opslag)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Groep 1: Lipopolysaccharide (LPS) 2ng/kg toediening + fysiologisch zout
Groep 2: LPS toediening + rode bloed cel (RBC) transfusie (2 dagen opslag)
Groep 3: LPS toediening + rode bloed cel (RBC) transfusie (35 dagen opslag)

Inschatting van belasting en risico

Omschrijving van de risico's:

De bloeddonatie:

1. Het doneren van een bloedtransfusie zal gebeuren zoals dit ook normaal op de bloedbank Sanquin plaats vindt. De bloedafname kan gepaard gaan met wat pijn en de kans op een blauwe plek. De bloedtransfusies worden door Sanquin verwerkt volgens hun standaardprotocol tot klinische bloedproducten.

De bloedproducten:

1. De bloedtransfusies zijn van de proefpersoon zelf afkomstig en zullen daarbij geen risico vormen voor bijv. virus transmissie. De mogelijkheid

bestaat dat de transfusie milde longschade induceert van voorbijgaande aard. De proefpersoon zal dit misschien ervaren als milde benauwdheid.

2. Gedurende opslag van het bloedproduct verkregen uit de bloeddonatie van de proefpersoon zal er een paar keer een monster uit het bloedproduct worden gehaald om de veranderingen gedurende opslag te kunnen meten. Deze afnamen vinden onder steriele omstandigheden plaats waarbij risico op bacteriële contaminatie nihil is.

3. Het bloedproduct zal voor transfusie gelabeld worden met biotine (vitamine B8) waarmee de cellen na transfusie geïdentificeerd kunnen worden middels flow cytometrie. Labeling vindt plaats onder steriele condities volgens reeds bestaande protocollen. Voor transfusie worden kweken afgenomen om de steriliteit te bevestigen waarmee er geen risico is op infectie bij de ontvanger. Na transfusie kunnen er antistoffen ontstaan tegen biotine. Deze hebben geen klinische relevantie en herhaalde blootstelling aan intraveneus biotine heeft geen gevolgen. Om de prevalentie van antistoffen te meten zal er drie maanden na de studiedag nog een veneus sample van 4 ml afgenomen worden.

Het onderzoek:

1. Het twee maal ondergaan van een röntgenfoto betreft een zeer lage stralingsbelasting.

2. Voor het onderzoek zal een infuus worden ingebracht in de slagader in de pols of in de slagader in de elleboogsplooi van de arm (arteriële lijn). Deze plek wordt eerst verdoofd. Met deze techniek is inmiddels door de onderzoekers veel ervaring opgedaan. Er bestaat bij deze techniek een kleine kans op blauwe plekken of bloedstolsel vorming in het bloedvat. Gedurende de laatste jaren hebben zich in onze handen op het operatie complex (15-20 patiënten per dag) geen complicaties bij deze procedure voorgedaan. Het plaatsen van een arteriële lijn wordt uitgevoerd door een ervaren anesthesist.

3. Het toegediend krijgen van endotoxine kan leiden tot milde griepachtige symptomen, die kunnen bestaan uit een geringe stijging van lichaamstemperatuur, spierpijn en/of moeheid.

4. De bronchuslavage (longspoeling) wordt uitgevoerd door een ervaren longarts. Het belangrijkste ongemak is een droge hoest ter plaatse van het neusgat dan wel mond waardoor de scoop geïntroduceerd wordt. Deze klachten worden echter onderdrukt door de eerder genoemde lidocaine spray. Daarnaast kan er eventueel binnen 24 uur koorts ontstaan.

5. De bloedafnames tijdens het onderzoek worden uit de arteriële lijn gedaan en zullen dus niet gepaard gaan met extra prikken. De hoeveelheid bloed die tijdens de studie dag afgenomen wordt is 135 ml. De 135 ml bloedafname is naast de bloeddonatie van 500ml waarvan de proefpersoon afhankelijk van de arm die hij/zij loot het merendeel (de rode bloedcellen) op de studiedag terug krijgt. Deze wisselingen in bloedvolume kan het lichaam in korte tijd weer volledig aanvullen. Het is niet toegestaan om in de drie maanden voorafgaand aan deze studie of tijdens deze studie bloeddonaties te geven of mee te doen met een andere studie.

6. Het kan zijn dat de proefpersoon in de toekomst wordt uitgesloten als bloeddonor bij Sanquin aangezien de proefpersoon na deze studie geregistreerd

staat als een persoon die een bloedtransfusie heeft ontvangen.

7. De spirometrie en diffusie meting alsmede het opvangen van uitademingslucht wordt als niet belastend ingeschat,

Inschatting van de risico*s:

De bijwerkingen kunnen als mild ingeschat worden vanwege de volgende redenen:

(i) Studies binnen ons onderzoeksinstituut hebben laten zien dat het toedienen van E. coli LPS met een dosis van 4 ng/kg in gezonde vrijwilligers veilig is.

Wij zullen echter een lagere dosis van 2 ng/kg toedienen waarbij er nog wel

priming van de neutrofielen ontstaat maar geen SIRS reactie. (ii) Het toedienen

van verse dan wel opgeslagen autologe transfusie producten in gezonde

vrijwilligers blijkt ook veilig te zijn. De combinatie van deze twee modellen

kunnen mogelijk tijdelijke bijwerkingen veroorzaken. De bijwerkingen beschouwen

we als mild zoals in sectie E9 beschreven. De redenen hiervoor zijn als volgt;

a. Dier studies die de combinatie van deze twee modellen gebruiken laten

slechts milde longschade zien. b. In het model wat wij voorstellen gebruiken we

een 1000 maal lagere dosis van LPS (2ng/kg) in vergelijking met de dierstudies.

Dit zal het model nog milder maken en de kans op bijwerkingen doen verminderen.

In eerdere studies in gezonde mensen met biotine gelabelde rode bloed cellen

ontwikkelde 1 op de 8 vrijwilligers antistoffen tegen biotine. Deze waren na

een jaar weer verdwenen en hadden geen klinische relevantie.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9

Amsterdam 1105AZ

NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9

Amsterdam 1105AZ

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)

1. Gezonde mannelijke vrijwilliger
2. Leeftijd * 18 jaar <35 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Geen informed consent
2. Afwijkend resultaat tijdens de screening voor inclusie (anamnese, lichamelijk onderzoek, ECG, bloed en urine onderzoek, spirometry, rontgen foto).
3. Voorgeschiedenis van middelen misbruik.
4. Gebruik van medicatie op recept.
5. Roken < 6 maanden
6. Recente bloed donatie < 3 maanden
7. Eerder bloedtransfusie ontvangen
8. Recent deelname aan een andere medische studie < 3 maanden
9. Eerdere deelname aan LPS-vrijwilligers onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Placebo
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	13-02-2014
Aantal proefpersonen:	18
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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
CCMO	NL42360.018.12