

De effecten van verschillende vasopressors op het aangeboren immuunsysteem tijdens experimentele humane endotoxemie, een pilot proof-of-principle studie.

Gepubliceerd: 28-10-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

In deze studie willen we onderzoeken of noradrenaline inderdaad een immunosuppressief effect bewerkstelligt bij de mens in vivo. Tevens willen we dit effect vergelijken met de werking van fenylefrine en vasopressine op het immuunsysteem. Primaire...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42684

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Effecten van vasopressors op de immuunrespons

Aandoening

- Immuunstoornissen NEG
- Bacteriële infectieziekten

Synoniemen aandoening

bloedvergiftiging, Sepsis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Humaan endotoxemie model, immuunparalyse, sepsis, vasopressors

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van de studie is het verschil in LPS-geïnduceerde toename in de plasma TNF- α concentraties tussen proefpersonen behandeld met noradrenaline of placebo.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksvariabelen omvatten diverse andere inflammatoire cytokines (waaronder IL-6 en IL-10), de ex vivo response van leukocyten op verschillende inflammatoire stimuli, het fenotype van circulerende monocysten, inflammatoire transcriptionele pathways (gebruik makend van qPCR / microarrays / RNA sequencing), ziekte score, gemiddelde arteriële bloeddruk, hartslag en temperatuur.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Septische shock is een belangrijke medisch probleem met een hoog sterftecijfer en de toenemende incidentie. Massale productie van pro-inflammatoire mediators kan resulteren in hemodynamische instabiliteit, stollingsstoornissen en orgaanfalen. Eerdere strategieën gericht op remming van pro-inflammatoire mediators hebben geen gunstige effecten laten zien. Dit kan te wijten zijn aan het feit dat de meerderheid van septische patiënten niet bezwijken aan de initiële pro-inflammatoire "hit", maar op een later tijdstip overlijden in een

ernstige immunosuppressieve staat. Deze zogenaamde 'immunoparalyse', welke patiënten uiterst kwetsbaar maakt voor secundaire infecties, is het resultaat van de activering van contra-regulatoire anti-inflammatoire pathways als reactie op de eerste pro-inflammatoire response. Immunoparalyse wordt steeds meer erkend als de overheersende immuunreactie tijdens sepsis. Als gevolg hiervan moet het behoud van immuun functie een pijler zijn in nieuwe behandelingsstrategieën voor sepsis patiënten.

Noradrenaline is een catecholamine en is de standaardbehandeling voor de verbetering van de hemodynamische parameters en orgaanperfusie in septische shock. Echter, catecholamines bezitten uitgesproken immunomodulerende effecten die voornamelijk zijn bestudeerd in adrenaline. Het is aangetoond dat adrenaline een krachtige remmer is van LPS-geïnduceerde productie van TNF- α . Tevens verhoogt adrenaline de productie van anti-inflammatoire IL-10 in vitro, evenals in dier- en mens gebonden proefmodellen van inflammatie. Bovendien hebben wij onlangs aangetoond dat endogeen verhoogde productie van adrenaline bij de mens krachtig de ontstekingsreactie onderdrukt, wederom door verhoogde productie van het anti-inflammatoire cytokine IL-10.

De effecten van noradrenaline, een potente α -adrenerge agonist die ook β affiniteit bezit, op het immuunsysteem zijn minder uitgebreid bestudeerd: geen in vivo (dier of mens) studies zijn tot op heden uitgevoerd. Desalniettemin hebben in vitro studies aangetoond dat noradrenaline de LPS geïnduceerde pro-inflammatoire cytokineproductie net zo krachtig remt als adrenaline.

Gezien de belangrijke rol van immunoparalyse bij patiënten met septische shock en anti-inflammatoire effecten van catecholaminen, is het essentieel om het huidige vasopressor beleid bij septische shock te toetsen. Daarvoor is onderzoek nodig naar de immunomodulerende effecten van noradrenaline bij mensen in vivo. Daarnaast is het van belang om de effecten op het immuunsysteem in vivo te evalueren van mogelijk alternatieve vasopressoren, namelijk phenylefrine en vasopressine.

Doel van het onderzoek

In deze studie willen we onderzoeken of noradrenaline inderdaad een immunosuppressief effect bewerkstelligt bij de mens in vivo. Tevens willen we dit effect vergelijken met de werking van fenylefrine en vasopressine op het immuunsysteem.

Primaire doelstelling:

Om te onderzoeken of noradrenaline immunomodulerende effecten bewerkstelligt bij de mens in vivo na toediening van LPS. Dit wordt bepaald door plasma niveaus te vergelijken van verschillende pro- en anti-inflammatoire cytokines tussen een groep die noradrenaline ontvangt en een groep die een placebo (0,9% NaCl) infusie ontvangt.

Secundaire doelstellingen: Er zijn 5 secundaire doelstellingen:

1. Het bepalen van de mate van immunomodulerende effecten van phenylefrine en vasopressine in de mens in vivo tijdens de experimentele endotoxemie. Daarvoor worden plasmaconcentraties van verschillende cytokines vergeleken tussen de phenylefrine en vasopressine groepen en de placebogroep.
2. Om de effecten van de verschillende vasopressoren op het reactievermogen van leukocyten op verschillende inflammatoire stimuli ex vivo te bepalen.
3. Om de effecten van de verschillende vasopressoren op het fenotype van circulerende monocyt (bijv expressiepatroon van celoppervlakreceptoren met behulp van flowcytometrie) te bepalen.
4. Om de effecten van de verschillende vasopressoren op inflammatoire cascade (met behulp van qPCR / microarrays / RNA sequentie) te bepalen.
5. Om de effecten van de verschillende vasopressoren op LPS-geïnduceerde klinische symptomen (ziekte score) en hemodynamische / temperatuurveranderingen bepalen.

Onderzoeksopzet

Een gerandomiseerde enkelblinde placebo-gecontroleerde pilotstudie bij gezonde vrijwilligers

In deze studie zullen we 40 proefpersonen includeren. Er zullen vier groepen worden gemaakt waarin LPS toediening wordt gecombineerd met infusie van noradrenaline, phenylefrine, vasopressine of placebo:

1. noradrenaline groep: een groep van 10 proefpersonen die noradrenaline 0,05 µg / kg / min infusie ontvangt gedurende 5 uur, beginnend 60 minuten voor toediening van LPS.
2. De fenylefrine groep: een groep van 10 proefpersonen die fenylefrine 0,5 µg / kg / min infusie ontvangt gedurende 5 uur, beginnend 60 minuten voor toediening van LPS.
3. De vasopressine-groep: Een groep van 10 proefpersonen die vasopressine 0,04 IU / min infusie ontvangt gedurende 5 uur, beginnend 60 minuten voor toediening van LPS.
4. De placebogroep: Een groep van 10 proefpersonen die NaCl 0,9% infusie ontvangt gedurende 5 uur, beginnend 60 minuten voor toediening van LPS.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Twee uur voor LPS toediening zullen proefpersonen worden opgenomen op de onderzoekseenheid van de Intensive Care afdeling. Een veneus infuus (fossa cubiti) wordt geplaatst. Daarnaast zal een arteriële katheter (slagader) geplaatst worden na plaatselijke verdoving met lidocaïne 2%. Een uur voorafgaand aan LPS toediening zullen personen een continue infusie van noradrenaline, fenylefrine, vasopressine of placebo gedurende 5 uur (voor doseringen zie onderzoeksopzet). Op T = 0 wordt 2 ng / kg LPS worden intraveneus toegediend. Proefpersonen zullen worden gecontroleerd tot 8 uur na LPS toediening, waarna alle catheters worden verwijderd en de proefpersonen naar huis kunnen gaan.

Inschatting van belasting en risico

Bij alle proefpersonen zal een medische screening (30 minuten) worden uitgevoerd met een medisch interview, lichamelijk onderzoek en ECG. Tevens zal screenend bloedonderzoek worden verricht.

Proefpersonen zullen experimentele LPS toediening ondergaan. Verder zal voor het onderzoek een veneuze catheters worden geplaatst voor constante toediening van de medicijnen, vloeistoffen en LPS. Vrijwilligers zullen worden opgenomen en gecontroleerd op de onderzoekseenheid van onze intensive care unit voor 10 uur en krijgen daar een arteriële lijn voor controle van de bloeddruk en om bloedafname te vergemakkelijken. Tot slot zal een veneus infuus worden geplaatst.

Noradrenaline, fenylefrine en vasopressine kunnen in theorie hypertensie veroorzaken als ze worden toegediend aan normotensieve proefpersonen (cq. gezonde vrijwilligers). Echter, er is uitgebreid onderzoek verricht naar het toedienen van deze geneesmiddelen bij gezonde vrijwilligers en tot op heden zijn er geen ernstige bijwerkingen, geen ernstige hypertensie en geen lange termijn effecten beschreven. Gezien de lage dosering en korte duur van de vasopressortoediening is het mogelijk om gebruik te maken van een veneus infuus, conform eerdere studies met proefpersonen en vasopressors.

De toediening van LPS induceert griepachtige symptomen gedurende ongeveer 4-6 uur. Met dit model van systemische ontsteking is reeds 10 jaar ervaring op onze afdeling en duizenden proefpersonen in verschillende onderzoekscentra wereldwijd hebben deelgenomen aan experimentele endotoxemie trials. Gedurende endotoxemie zullen proefpersonen gemonitord worden onder constante begeleiding van een arts en verpleegkundige met continue bewaking van de bloeddruk (intra-arterieel) en hartslag (ECG). Het LPS toedieningsprotocol en de bijbehorende risico's zijn identiek aan eerdere endotoxemie studies uitgevoerd in ons instituut. Verder wordt randomisering uitgevoerd op een wijze die garandeert dat LPS niet wordt toegediend aan meerdere personen met dezelfde interventie op één dag. In totaal zal een maximum van 350 ml bloed worden afgenomen tijdens de studie. Dit is vergelijkbaar met eerdere studies en niet eerder resulteerde dit in ernstige bijwerkingen. Vrijwilligers zullen niet direct profiteren van deelname aan de studie. Een proefpersoonvergoeding is voorzien.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein 10

Nijmegen 6500 HB
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein 10
Nijmegen 6500 HB
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)

- Getekend informed consent
- Leeftijd >18 en < 35 jaar
- Mannelijk geslacht
- Gezond

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Medicatie gebruik
- Roken
- Spontane vagale collapse
- Voorgeschiedenis met atriale/ ventriculaire tachycardie
- Voorgeschiedenis met myocardinfarct of CVA (danwel in de familie < 65 jaar)
- Cardiale geleidingsstoornis (2e graads AV-blok, of bundeltakblok)

- Hypertensie (gedefinieerd systolische RR > 160 mmHg of RR diastolisch > 90 mmHg)
- Hypotensie (gedefinieerd systolische RR < 100 of RR diastolisch < 50)
- Nierfunctiestoornissen (plasma kreatinine > 120 µmol/l)
- Leverenzymafwijkingen of positieve hepatitis serologie
- Voorgeschiedenis van ziekte geassocieerd met immuun deficiëntie
- CRP > 20 mg/L, Leucocytose > 12x10⁹/L, acuut ziekzijn, infecties binnen 4 weken voor endotoxemie
- Participatie in een geneesmiddelen onderzoek of bloeddonatie binnen 3 maanden voor LPS challenge
- Drugsgebruik binnen 7 dagen voor LPS Challenge
- Recente ziekenhuisopname of chirurgie met algehele anesthesie (< 3 maanden)
- Weigeren van participant ten aanzien van inlichten huisarts over participatie in deze studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-02-2016
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Argipressine
Generieke naam:	Vasopressine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam:	Fenylefrine
Generieke naam:	Fenylefrine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Noradrenaline
Generieke naam:	Noradrenaline
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2016
Soort:	Amendement
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	ID
EudraCT	EUCTR2015-002706-36-NL
CCMO	NL53411.091.15