

Het effect van acetylsalicylzuur op immuunparalyse na humane endotoxemie

Gepubliceerd: 01-07-2016 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Primair doel: Bepalen of een behandeling met acetylsalicylzuur de endotoxine tolerantie, gedefinieerd als daling in pro-inflammatoire cytokine levels gedurende een tweede endotoxine challenge, kan opheffen
Secundaire doelen:- Bepalen of een prophylaxe...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43332

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SALYCENDO-studie

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: acetylsalicylzuur, endotoxemie, immuunparalyse, immuunstimulatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Afname in 'area under the curve' van de plasma TNF α concentratie op dag 7 versus dag 14 in controlegroep (PP) versus behandeling groep (PA).

Secundaire uitkomstmaten

- plasma levels van cytokines (including but not limited to IL-6, IL-8, IL-10, IL-1RA)
- ex vivo productie van cytokines van gestimuleerd bloed en monocysten door LPS en diverse pathogenen (including but not limited to S. aureus, MTB, C. alb.)
- monocyten HLA-DR expressie (including but not limited to mHLA-DR, PDL-1, PD-1, IL-7R).
- plasma tromboxane B2 levels
- prostaglandine E2 urine metabolieten (PGE-M)
- nierschademarkers (NGAL, KIM-1, L-FABP)
- transcriptoom
- symptoomscore
- MAP
- heart rate
- temperatuur

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sepsis kent een hoge mortaliteit en toenemende incidentie. De immuun respons gedurende sepsis is erg variabel en omvat zowel een hyperinflammatoire als een immuunsuppressieve fase (ook wel immuunparalyse genoemd). Vele farmacologische trials die zich richtten op het remmen van de hyperinflammatoire fase waren onsuccesvol. Mogelijk heeft dit er mee te maken dat de meeste patiënten niet in de initiële hyperinflammatoire fase komen maar gedurende de immuunparalyse komen te overlijden. In deze fase is men namelijk extra vatbaar voor secundaire infecties. De laatste jaren is de focus van onderzoek verschoven naar immuunstimulerende middelen om de functionaliteit van het immuunsysteem gedurende de immuunparalyse te herstellen/verhogen. Epidemiologische data laten zien dat het gebruik van acetylsalicylzuur (ASA) is geassocieerd met een betere prognose van sepsis. Experimentele data van onze groep maar ook anderen laten zien dat ASA, hoewel contra-intuïtief, pro-inflammatoire effecten heeft gedurende systemische inflammatie. Concluderend is ASA mogelijk een immuunstimulerende compound die gebruikt kan worden om de immuunsuppressieve fase te herstellen. Echter, of ASA de immuunparalyse kan beïnvloeden in mensen in vivo is tot op heden nog onbekend.

Doel van het onderzoek

Primair doel:

Bepalen of een behandeling met acetylsalicylzuur de endotoxine tolerantie, gedefinieerd als daling in pro-inflammatoire cytokine levels gedurende een tweede endotoxine challenge, kan opheffen

Secundaire doelen:

- Bepalen of een prophylaxe met acetylsalicylzuur het ontstaan van endotoxine tolerantie kan voorkomen
- Bepalen of een behandeling of prophylaxe met acetylsalicylzuur invloed heeft op de absolute plasma cytokine levels gedurende een tweede endotoxine challenge.
- Bepalen of een behandeling of prophylaxe met acetylsalicylzuur invloed heeft op de ex vivo responsiviteit van volbloed en PBMC's.
- Bepalen of een behandeling of prophylaxe met acetylsalicylzuur invloed heeft op de expressie van immuun-paralyse gerelateerde cellulaire oppervlakte markers
- Bepalen of een behandeling of prophylaxe met acetylsalicylzuur invloed heeft op plasma en urine levels van prostaglandine E2.
- Bepalen of een behandeling of prophylaxe met acetylsalicylzuur invloed heeft op transcriptionele pathways in monocyten.
- Bepalen of een behandeling of prophylaxe met acetylsalicylzuur invloed heeft op LPS-geïnduceerde symptomen.

Onderzoeksopzet

Gerandomizeerde dubbel-blinde placebo-gecontroleerde pilot studie in gezonde mannelijke vrijwilligers gedurende herhaalde experimentele endotoxemie. Alle proefpersonen zullen tweemaal een endotoxine toegediend krijgen. Ook krijgen zij twee kuren met studiemedicatie (ASA of placebo). De eerste kuur voor de eerste endotoxemie en de tweede kuur tussen de eerste en de tweede endotoxemie in.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen worden gerandomiseerd in drie groepen (elk n=10): PA (placebo-ASA, behandeling groep): Eerste kuur met placebo, tweede kuur met ASA AA (ASA-ASA, profylaxe groep): Eerste kuur met ASA, tweede kuur met ASA PP (placebo-placebo, controlegroep): Eerste kuur met placebo, tweede kuur met placebo

Inschatting van belasting en risico

Subjects will visit the research unit a total of 4 times; for screening, the first endotoxemia day, the second endotoxemia day and for follow-up. Volunteers will be recruited and are subjected to a medical examination (including interview, medical history and physical examination).

The use of ASA in this (low) dose is registered for patients and the risk on adverse events is low. The main potential side effects of ASA are gastrointestinal complaints and a prolonged bleeding time. Many adverse effects of ASA are dose related, and are extremely rare at low dosages.

The administration of a lipopolysaccharide induces flu-like symptoms for approximately 4-6 hrs. This model of systemic inflammation has been applied for more than 10 years in our department and thousands of subjects worldwide have participated in endotoxemia trials. During the endotoxemia experiment day, subjects will be under constant supervision of an physician with continuous monitoring of blood pressure and heart rate. The endotoxemia protocol and associated risks are identical to earlier endotoxemia studies performed in our institute.

In total, a maximum of 450 ml blood will be drawn during the study, which is comparable to previous studies and never resulted in adverse events. Subjects will not benefit directly from participation to the study. The total risks to the subjects in this study is classified as a *negligible risk* (low risk on minor harms). A subject fee is provided.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein 10
Nijmegen 6500HB
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein 10
Nijmegen 6500HB
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)

- Informed consent (getekend op papier)
- Leeftijd *18 en *35 jaar
- Mannelijk geslacht
- Gezond (bevestigd door medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, ECG, bloedanalyse)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Medicatiegebruik
- * Gebruik van cyclo-oxygenase remmer in de 6 weken voorafgaand aan de eerste endotoxemie dag
- * Roken
- * Bekende anafylaxie of overgevoeligheid voor ASA of voor non-investigational products
- * Voorgeschiedenis of tekenen van atopische constitutie (astma, rhinitis met medicatie en/of eczemen)
- * Voorgeschiedenis van maagzweer
- * Voorgeschiedenis van hematologische aandoeningen
- * Thrombocytopenie ($<150 \times 10^9/\text{ml}$) of anemie (hemoglobine $< 8.0 \text{ mmol/L}$)
- * Voorgeschiedenis van glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiëntie
- * Voorgeschiedenis van intracraniale bloeding
- * Kwantitatieve Bleeding Assessment Tool (BAT) score >3
- * Voorgeschiedenis, tekenen of symptomen van cardiovasculaire ziekte, in het bijzonder:
 - * Verleden met spontane vagale reactie
 - * Verleden met atriale of ventriculaire aritmieën
- * Cardiale geleidingsstoornis op ECG (2e graads atrioventriculair block of compleet linker bundeltakblok)
- * Hypertensie (gedefinieerd als systolische RR > 160 of diastolische RR > 90)
- * Hypotensie (gedefinieerd als systolische RR < 100 of diastolische RR < 50)
- * Nierfunctiestoornissen (gedefinieerd als plasma creatinine $>120 \text{ } \mu\text{mol/l}$)
- * Leverenzymafwijkingen (meer dan 2x bovenlimiet)
- * Voorgeschiedenis van immunodeficiëntie
- * CRP $> 20 \text{ mg/L}$, Leukocyten $> 12 \times 10^9/\text{L}$ of $< 4 \times 10^9/\text{L}$, hemoglobine $< 8 \text{ mmol/L}$ of klinisch significante ziekte, inclusief infecties, in de 4 weken voorafgaand aan de eerste endotoxemie
- * Eerder deelname aan een LPS-challenge
- * Deelname aan een geneesmiddelenonderzoek of bloeddonatie in de 3 maanden voorafgaand aan de eerste endotoxemie
- * Vaccinatie in de 3 maanden voorafgaan aan de eerste endotoxemie
- * Recente ziekenhuisopname of operatie met algehele anesthesie (< 3 maanden)
- * Recreatief drugsgebruik in de 21 dagen voorafgaand aan de eerste endotoxemie
- * Onvermogen tot individueel informed consent (vanwege taal of mentale reden) of onvermogen tot deelname aan studieonderdelen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-09-2016
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Acetylsalicylzuur Cardio TEVA 80 mg
Generieke naam:	Acetylsalicylzuur
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2016
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	ID
EudraCT	EUCTR2016-001971-61-NL
CCMO	NL57410.091.16