

Extern koelen tijdens humane endotoxemie

Gepubliceerd: 14-10-2016 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

De effecten bestuderen van externe koeling tijdens een LPS-geïnduceerde ontstekingsreactie op: 1. Immuneresponse 2. Stolling 3. Weefsel perfusie en oxygenatie. 4. Neurovasculaire koppeling

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45163

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ESCIMO

Aandoening

- Bacteriële infectieziekten

Synoniemen aandoening

endotoxemie, Sepsis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: endotoxemie, koorts, normothermie, vrijwilligers

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Significante afname in plasma IL-6 waarden

Secundaire uitkomstmaten

Andere markers van:

1. immuneresponse
2. stolling
3. weefsel perfusie and oxygenatie
4. Neurovasculaire koppeling

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dierstudies en preliminaire klinische data wijzen erop dat septische patiënten met koorts mogelijk baat hebben van temperatuurverlaging. Waarschijnlijk komt dit door inhibitie van een excessieve inflammatoire response. Echter, de mechanismen van deze behandeling zijn nog onduidelijk. Daarbij komt nog dat er belangrijke vragen zijn over de veiligheid van koelen tijdens sepsis. Koelen kan immuunsuppressie en coagulopathie induceren. Daarnaast vermindert koelen mogelijk de microcirculatie. In gezonde vrijwilligers zorgt lipopolysaccharide (LPS) voor een reversibele ontstekingsreactie, waarbij koorts, tachycardie, tachypneu en hypotensie optreedt. Deze verschijnselen benaderen de verschijnselen van sepsis, waardoor dit model ideaal is om mechanismen en veiligheid van koelen te bestuderen. We zullen dit model gebruiken om behandeling met externe koeling (36°C) te bestuderen in termen van immuunrespons, stolling en circulatie.

Doel van het onderzoek

De effecten bestuderen van externe koeling tijdens een LPS-geïnduceerde ontstekingsreactie op:

1. Immuneresponse
2. Stolling

3. Weefsel perfusie en oxygenatie.
4. Neurovasculaire koppeling

Onderzoeksopzet

Gezonde vrijwilligers worden gescreend (voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, ECG, bloedonderzoek) door een arts. Op de studiedag zullen alle proefpersonen (n=24) LPS (2ng/kg i.v.) toegediend krijgen. Dit resulteert in koude rillingen na 2 uur en piekende koorts na 3-4 uur. Met een extern koelapparaat wordt groep 1 (n=6) normotherm (36°C) gehouden vanaf het begin van het experiment. 3 uur na LPS toediening wordt groep 2 gekoeld naar 36°C. De controle groep wordt niet gekoeld. De studie eindigt 8 uur na het toedienen van LPS. Ter controle is er ook een groep die LPS en medicatie krijgt

Studie tijdlijn:

Er wordt een pilot studie verricht van 1 proefpersoon (groep 1). Als de studie haalbaar is, gaan we door met groep 1 en 3. Hierna volgt een interim analyse op basis van onze primaire eindpunt (IL-6) en hemodynamische parameters zoals bloeddruk. Als er geen "voordeel" is van de interventie, zal groep 2 niet uitgevoerd/onderzocht worden. Groep 4 krijgt LPS en medicatie en wordt niet gekoeld

Koelen: Proefpersonen worden gekoeld met een extern koelapparaat. Dit apparaat koelt van buitenaf dmv 4 gelpads: op de thorax, rug, abdomen en op de bovenbenen. De pads staan in verbinding met een toestel die de pads op gewenste temperatuur houdt. Dit apparaat wordt ook gebruikt voor cardiac arrest patiënten. Ook wordt koud NaCl gegeven om op streef temperatuur te komen en evt 1g paracetamol

Temperatuur meting: Temperatuur wordt rectaal gemeten, hiermee wordt ook feedback gegeven aan het koelapparaat.

Rillen: Om rillen te voorkomen in de gekoelde groepen, zullen de handen en voeten verwarmd worden met een aangepaste Bair Hugger. Tegen rillen wordt buspiron 30mg, pethidine (max 600mg) of clonidine (75mcg bolus en max i.v. toedingsnelheid 2mcg/kg/h), magnesium sulfaat (max 9g) gegeven.

Bloed: Bloed wordt afgenomen voor LPS toediening en 1,3,6,8 uur na LPS toediening voor LAB en immuneresponse en stolling. hemodynamiek wordt gemonitord door een geplaatste arterie lijn, bloedgassen, echo-cor, en microcirculatie metingen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Groep 1: LPS + medicatie + external koeling 36°C vanaf T = 0 uur na LPS toediening
Groep 2: LPS + medicatie + external koeling 36°C vanaf T = 3 uur na LPS toediening
Groep 3: LPS

Inschatting van belasting en risico

Voordeel: geen

Een LPS dosis van 2ng/kg is veilig gebleken in gezonde vrijwilligers in eerdere studies in het AMC. Koelen van gezonde vrijwilligers is ook veilig gebleken, zelfs tot temperaturen onder de voorgestelde 36°C.

Hoewel koelen en LPS nog nooit samen zijn gecombineerd, verwachten wij geen problemen van deze combinatie. Ongemak wordt verwacht voornamelijk in de vorm van rillen. Dit zal gelijk behandeld worden. A (relatieve) bradycardie kan optreden, cardiac output kan variëren, maar als dit zich voordoet, zal het leiden tot normalisatie van een hyperdynamische circulatie.

Elektrolytstoornissen worden niet verwacht bij een temperatuur van 36 graden. Pethidine, clondine buspiron en magnesium sulfaat eerder in gezonde vrijwilligers gegeven om rillen te onderdrukken zonder problemen, in hogere doseringen dan in deze studie voorgesteld worden. De interventie duurt maar 8 uur, en er is daarom geen risico op toxiciteit vanwege een verminderd metabolisme door koelen. Vanwege veiligheid zullen vrijwilligers tot 2 uur na het einde van de studie gemonitord worden.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1015AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1015AZ
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
3. BMI 20-25

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Geen informed consent
2. Abnormale test tijdens screening (voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, ECG, bloed onderzoek).
3. Voorgeschiedenis met drugs abusis
4. medicatie voorgeschreven door arts
5. Deelname medicijn studie < 3 months
6. Deelname eerdere LPS studie
7. Voorgeschiedenis met intolerantie voor opiaten

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	10-05-2017
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2017
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

ID: 24451

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL53460.018.15
OMON	NL-OMON24451