

Systemische en lokale ontsteking bij brandwond patiënten.

Gepubliceerd: 07-04-2016 Laatste bijgewerkt: 31-12-2024

Brandwond-gerelateerde ontstekingsreacties spelen een belangrijke rol bij problemen in de wondgenezing en littekenvorming, induceren systemische effecten welke resulteren in secundaire (orgaan) schade. Het belangrijkste doel van dit project is om de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Epidermale en dermale aandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON47865

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Systemische en lokale ontsteking bij brandwonden.

Aandoening

- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

tweede en derdegraads brandwonden

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Rode Kruis Ziekenhuis

Overige ondersteuning: collectebusfond NBS

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Brandwonden, Immunologische factoren, Ontstekingsreactie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Belangrijkste doelstellingen zijn het analyseren van componenten van het complementsysteem en inflammatoire cellen die betrokken zijn bij de verschillende inflammatoire mechanismen en systemen zoals hierboven beschreven . Deze omvatten complement C3, C4, C5 en NETs niveaus (celvrij DNA (cfDNA)) in het bloed op verschillende tijdstippen tussen dag 0 en 30 na de verbranding en wanneer de patiënt een escharotomie moet ondergaan, in eschar, verkregen op de dag van de operatie. Analyse termijnen zijn: dag 0, 3-6, 7-14 en 21- 30. De laatste tijdpunten zullen alleen gelden voor patiënten met ernstige brandwonden en opname gedurende de gehele periode. De analyses wordt uitgevoerd mbv ELISA. Tevens zullen complement factoren (bijvoorbeeld C3, C4, C5), neutrofielen (MPO), macrofagen (CD68), lymfocyten (CD45), trombi (CD31), NETosis (H3 histon citrulline), tissue factor (TF) en dipeptidylpeptidase 4 (DPP4 / CD26) worden geanalyseerd in verbrande weefselmonsters (eschar verzameld op de dag van de geplande chirurgische procedure) mbv (immuno)histochemie en FACS analyse.

Secundaire uitkomstmaten

-

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bij weefselbeschadiging wordt een ontstekingsreactie geïnduceerd welke essentieel is voor de bestrijding van binnendringende micro-organismen, debridement van de wond en het genezingsproces.

Echter, bij patiënten met brandwonden wordt een massale ontstekingsreactie

geïnduceerd welke niet alleen een negatieve invloed heeft op het genezingsproces, maar bovendien systemische effecten induceert welke kunnen leiden tot secundair (orgaan) letsel. De biologische factoren betrokken bij deze secundaire reactie zijn grotendeels onbekend. De huidige studie onderzoekt verschillende immunologische factoren die betrokken zijn bij bovenstaand proces.

Deel 1. De acute fase respons: Immunologische factoren en secundaire orgaanschade

Een belangrijke factor bij de ontstekingsreactie is de acute fase respons (AFR), waarbij het complement systeem een centrale rol speelt. Het is bekend dat deze acute fase eiwitten zijn verhoogd tot maanden na het initiële trauma. We hebben aangetoond dat deze eiwitten ook plaatselijk zijn verhoogd in de wond tot tenminste 4 weken na brandwonden. Recent beschreven wij in een rat brandwonden- model dat de toepassing van C1-esteraseremmer (C1-inh), een complement remmer, verbeterde genezing van brandwonden en bovendien verminderde systemische effecten (ontsteking van het hart) liet zien. Lokale en systemische complement activatie in de mens is nog niet opgehelderd. Daarom willen we bij brandwondpatiënten verschillende ontstekingsfactoren, die een relatie hebben met complement activatie, en de vroege ontstekingsreactie in het bloed en in de brandwond analyseren. Verder willen we de tijdspanne van infiltratie van ontstekingscellen (bijvoorbeeld neutrofiele granulocyten, macrofagen en lymfocyten) in de brandwond analyseren.

Deel 2. Ontsteking en brandwond verdieping: neutrofiele extracellulaire traps in de uitbreiding van necrose van de brandwond

Neutrofielen zijn de eerste ontstekingscellen in het wondgebied en zijn cruciaal voor debridement van het beschadigde weefsel en het opruimen van micro-organismen. Ze kunnen echter ook schadelijk zijn voor het genezingsproces. Secundaire microvasculaire schade en trombose zijn belangrijke onderliggende factoren voor de uitbreiding van necrose naar het vitale weefsels grenzend aan de initiële brandwond. De vorming van neutrofiele extracellulaire traps (NETosis) blijkt een belangrijke initiator te zijn van microvasculaire schade, stolling en ontsteking bij niet- brandwonden ernstig trauma, sepsis en autoimmuun ziekte. Echter, hun rol in brandwonden, een pathologie gekenmerkt door uitgebreide (secundaire) weefselbeschadiging, langdurige ontsteking en hypercoagulabiliteit, is onbekend. We hebben onlangs aanwijzingen gevonden voor de betrokkenheid van NETosis in het ontstaan van microvasculaire trombose in brandwonden. In een ratten brandwondmodel hebben we aangetoond dat thrombusvorming in de bloedvaten in de brandwond significant hoger was dan in niet-brandwondweefsel genomen uit het achterbeen van de rat (interne controle). Opvallend is de aanwezigheid van trombi in gezonde huid monsters, wat het idee van een grotere algemene systemische reactie ondersteunt. Verder vonden we bewijzen van oorzakelijke factoren die resulteren in thrombusvorming na brandwonden, zoals de vorming van neutrofiele extracellulaire traps (NET), een toename van tissue factor (TF) (pro-coagulant) en een afname van DPP4 / CD26 (anti- coagulant) expressie in de bloedvaten.

Deel 3: Ontsteking, pijn en psychische stress

Pijn is een grote complicatie na brandwonden en het is nog steeds moeilijk te behandelen. Brandwondpijn vloeit voort uit weefselontsteking waarbij een reeks ontstekingsmediatoren worden vrijgegeven die op hun beurt pijnvezels sensibiliseren en stimuleren gedurende het wondgenezingsproces. Stress-geïnduceerde hyperalgesie kan de bestaande pijn verergeren. We zullen associaties onderzoeken tussen ontsteking van de wonden, pijn en de psychologische stressreactie.

Doel van het onderzoek

Brandwond-gerelateerde ontstekingsreacties spelen een belangrijke rol bij problemen in de wondgenezing en littekenvorming, induceren systemische effecten welke resulteren in secundaire (orgaan) schade. Het belangrijkste doel van dit project is om de verschillende inflammatoire mechanismen te ontrafelen, met als doel uiteindelijk behandelingen te kunnen ontwikkelen die een positief effect hebben op de wondgenezing.

In dit onderzoek zullen we samenwerken en de expertise van verschillende onderzoeksgroepen combineren om een zo groot mogelijk deel van de totale ontstekingsreactie te kunnen omvatten en zo de verschillende betrokken ontstekingsmechanismen te ontrafelen:

- Onderzoeken van de relatie tussen lokale en systemische ontsteking en de klinische uitkomst met betrekking tot cytokines, groeifactoren en complement activatie
- Bepalen van de verhouding tussen NET in het bloed en NETosis in brandwonden en hun voorspelende waarde met betrekking tot klinische uitkomst.
- Vaststellen van de timing van de verschillende mechanismen betrokken bij wondgenezing en littekenvorming.
- Vaststellen van de correlatie tussen de bovengenoemde parameters en totaal verbrand lichaamsoppervlak (TVLO%), co-morbiditeit en klinisch beloop.

Onderzoeksopzet

Prospectieve observationele cohort studie bij alle volwassen brandwond patiënten opgenomen op de IC. Duur van de studie is 4 jaar. Het onderzoek zal worden uitgevoerd in Beverwijk (Rode Kruis Ziekenhuis). Ter referentie worden 20 gezonde vrijwilligers als controle groep gebruikt.

Inschatting van belasting en risico

De belasting is beperkt tot bloed opnames via venapuncties en voor patiënten met ernstige brandwonden ook verzameling van eschar tijdens geplande operaties. De venapunctie procedures zijn ingebed in de klinische routine. Een extra

serumbuis bloed zal worden afgenomen. Venapuncties zijn veel voorkomende procedures bij brandwondencentra en zullen worden uitgevoerd door gekwalificeerde mensen. De verzameling van de (secundaire necrose/eschar) debrideringen vindt plaats tijdens de klinische routine. Er zijn daardoor geen extra risico's beschreven voor de proefpersonen.

Gezonde vrijwilligers: 2x bloedafname van 1 buisje 5 ml; risico's zijn minimaal: bloedafnames kan pijn doen of een bloeditstorting geven. De hoeveelheid af te nemen bloed geeft geen problemen.

Contactpersonen

Publiek

Rode Kruis Ziekenhuis

Vondellaan 13
Beverwijk 1942LE
NL

Wetenschappelijk

Rode Kruis Ziekenhuis

Vondellaan 13
Beverwijk 1942LE
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)

>=18 jaar

Competente en tijdelijk incompetente patiënten

Toestemmingsverklaring van de patiënt of de wettelijke vertegenwoordiger

Geen acute psychiatrische stoornissen

Spreek voldoende Nederlands

Gezonde vrijwilligers:

18 jaar of ouder

Competent

Toestemmingsverklaring

Spreekt Nederlands

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patienten:

Verwijzing naar inclusie criteria

Gezonde vrijwilligers

Geen gebruik van medicatie behalve anticonceptie

Geen onderliggende ziekten zoals kanker, immuunziekten, hypertensie, complement afwijking

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum:	04-05-2016
Aantal proefpersonen:	120
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-04-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2019
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	NL56217.094.15

Resultaten

Einddatum onderzoek: 15-03-2020
Datum resultaten gemeld: 18-02-2021
Totaal aantal deelnemers: 83

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely

Datum eerste publicatie onderzoek

29-01-2021