

De Pathofysiologie van een Verstoorde Endotheel Barrière Integriteit in Septische shock

Gepubliceerd: 23-01-2020 Laatst bijgewerkt: 15-05-2024

In deze studie is ons doel om te onderzoeken welke pathways in septische patiënten endotheel schade en dysfunctie veroorzaken, hiernaast willen we onderzoeken tot welke mate, en via welke componenten plasma transfusie het endotheel kan repareren en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Nevenaspecten van infecties
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON49036

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PEBSI

Aandoening

- Nevenaspecten van infecties

Synoniemen aandoening

bloedvergiftiging, Septische shock

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Endotheel, Permeabiliteit, Plasma, Sepsis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Transendotheliale elektrische weerstand (TER)

Secundaire uitkomstmaten

- Endotheel barriere functie:

Transwell analyses zullen worden uitgevoerd om endotheel permeabiliteit te bestuderen en kwantificeren, hiernaast zullen microscopische technieken worden uitgevoerd om endotheel junctie formatie en -lineariteit te bestuderen.

- Markers van endotheel activatie en inflammatie

- Demografische data:

Leeftijd, geslacht, specifieke reden van opname, medicatie gebruik, comorbiditeit (acuut en chronisch)

Klinische data:

Complete bloedtelling, markers van biochemie op dag van inclusie (die bepaald zijn voor standaard zorg), APACHE II score, dagelijkse SOFA score, mechanische ventilatie (ja/nee), Mechanische ventilatie duratie (dagen), ARDS (ja/nee), ARDS score, inotropische therapie (ja/nee), duratie van

inotropische/vasopressor medicatie, nier falen volgens te RIFLE score (ja/nee), DIC (ja/nee), DIC score, antistolling medicatie gebruik, plaats van infectie, type pathogeen, mortaliteit na 30 dagen, duur van ICU verblijf (dagen), duur van ziekenhuis verblijf (dagen), aantal erythrocyten transfusies, aantal plasma transfusies, aantal trombocyten transfusies.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sepsis is een conditie die wordt gekarakteriseerd door een levensbedreigende orgaan disfunctie veroorzaakt door een gedereguleerde host respons op een infectie. Septische shock is een subset van sepsis waarbij onderliggende circulatoire, cellulaire en metabolische abnormaliteiten ernstig genoeg zijn om het risico op overlijden substantieel te vergroten. De mortaliteit van septische shock is 40%, wat voornamelijk wordt veroorzaakt door orgaanfalen.

Sepsis wordt gekarakteriseerd door de aanwezigheid van een inflammatie-geïnduceerd acuut verlies van endotheel integriteit. Echter, is het voor een groot deel onbekend welke pathways er ten grondslag liggen aan dit verlies en welke processen leiden tot een verhoogde endotheliale permeabiliteit. De verhoogde endotheliale permeabiliteit resulteert in het verlies van vloeistoffen in het interstitium. Hierbovenop, wordt het absolute tekort aan intravasculair vocht verergerd door vasodilatatie, dit samen resulteert in een hypotensie en kan leiden tot een distributieve (septische) shock. Om deze reden is volume resuscitatie met kristalloïden een van de sleutel componenten om sepsis te behandelen. Echter, is er ook een nadeel verbonden aan deze volume resuscitatie: oedeem vorming. Dit wordt veroorzaakt door een verhoogde vloeistof gradiënt over het permeabele endotheel. Dit wordt ondersteund door studies waarin is laten zien dat een restrictieve vloeistofbalans gepaard gaat met minder orgaan falen dan een wanneer een liberale vloeistof balans wordt gehanteerd. Dit zorgt voor een groot dilemma bij het inzetten van vloeistof resuscitatie om sepsis te behandelen, enerzijds is het de hoeksteen van de behandeling maar anderzijds is het een belangrijke veroorzaker van orgaanschade, nieuwe therapeutische strategieën zijn hierom van groot belang. Plasma is een veelbelovende kandidaat hiervoor.

In trauma rat modellen, verbeterde plasma de conditie van de glycocalyx die de vaatwand bekleed, met hiernaast een verbeterde endotheel barrière integriteit. Dit resulteerde in minder oedeemvorming en minder orgaanschade. Deze vinding

moedigt de vraag aan of plasma mogelijk effectief is in sepsis. In een rat sepsis model, was plasma transfusie geassocieerd met een verhoogde overlevingskans en verlaagde markers van inflammatie en endotheel schade wanneer het werd vergeleken met krystalloïden transfusie. In een observationele cohort studie in septische patiënten, was plasma transfusie geassocieerd met verlaagde markers van endotheel activatie, waaronder vond Willebrand Factor (vWF) antigen en syndecan-1 levels. Momenteel, is het mechanisme hierachter onbekend.

Hierbovenop, bewerkstelligen niet alle plasma producten dezelfde effecten. In pediatrie patiënten, was solvent detergent (SD) plasma wanneer vergeleken met fresh frozen plasma (FFP) geassocieerd met een verhoogde overleving. Dit benadrukt dat er specifieke componenten in plasma zitten die protectieve/genezende effecten op de endotheel barrière hebben. Het doel van deze studie is tweedelig: ten eerste worden de mechanismen hoe sepsis endotheel barrière disfunctie en permeabiliteit induceert onderzocht. Ten tweede wordt gekeken naar hoe plasma en specifieke plasma componenten de endotheel barrière functie beïnvloeden. Dit zal ex vivo worden gedaan waarin bloed samples van septische shock patiënten in diverse modellen zullen worden gebruikt.

Doel van het onderzoek

In deze studie is ons doel om te onderzoeken welke pathways in septische patiënten endotheel schade en dysfunctie veroorzaken, hiernaast willen we onderzoeken tot welke mate, en via welke componenten plasma transfusie het endotheel kan repareren en beschermen in sepsis.

Primaire doel:

1. Identificeren welke mediators in sepsis verlies van endotheel functie bewerkstelligen.

Secondaire doelen:

2. Identificeren of plasma beschermende/genezende effecten heeft op het endotheel in sepsis.
3. Identificeren welke componenten in plasma het endotheel stabiliseren.
4. Identificeren of er verschillen zijn tussen de plasma producten: Solvent detergent plasma en fresh frozen plasma.

Onderzoekopzet

Een observationele cohort studie zal worden uitgevoerd in patiënten met een (of met een verdenking op) septische shock die zijn opgenomen op de Intensive Care Unit (ICU). Bloed samples zullen worden afgenomen op 2 tijdstippen. De eerste bloedsample zal binnen 12 uur na opname op de ICU worden afgenomen. Het tweede bloedsample zal 7 dagen na opname op de ICU of bij ontslag van de ICU, afhankelijk van welke eerst komt. Demografische en klinische data zal worden

verzameld uit EPIC. Bloed samples zullen worden opgeslagen op - 80 C° voor verdere analyse.

Inschatting van belasting en risico

De patiënt heeft geen voordeel van meedoen aan de studie. De voorgestelde studie heeft als doel om nieuwe en verbeterde manieren te vinden om het endotheel in sepsis te repareren en beschermen, dit kan sepsis patiënten in de toekomst ten goede komen. Het risico dat verbonden zit aan bloed verzamelen uit de arteriële lijn is verwaarloosbaar en de studie heeft geen invloed op/zit niet in de weg van de standaard behandeling.

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)

- * 18 jaar oud
- Quick Sequential Organ Failure Assessment score (qSOFA score) met een verdenking op infectie
- Gemiddelde arteriële bloeddruk < 65 mmHg met een lactaat > 2 mmol/L ondanks adequate volume resuscitatie waarvoor vasopressoren nodig zijn
- Inclusie binnen 12 uur na aankomst op de Intensive Care Unit

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Geen toestemming
- Geen arteriële catheter plaatsing * 12 uur na aankomst op de Intensive Care Unit
- Transfer vanuit een ander ziekenhuis

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 30

Type:

Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-01-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-03-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-12-2020

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: 21518

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL70318.018.19
OMON	NL-OMON21518