

Resuscitatie voor herstel van endotheel permeabiliteit in endotoxemie.

Gepubliceerd: 14-12-2021 Laatst bijgewerkt: 04-04-2024

Het primaire doel van de voorgestelde studie is om te onderzoeken wat het effect is van plasma producten op markers van endotheel functie in een humaan endotoxemie model.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Nevenaspecten van infecties
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52233

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

REP in endotoxemie

Aandoening

- Nevenaspecten van infecties

Synoniemen aandoening

bloedvergiftiging, Sepsis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Endotheel, Endotoxemie, Plasma

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Levels van oplosbare syndecan-1

Secundaire uitkomstmaten

- Levels van endotheliale permeabiliteit, zoals sTM, vWF, A13 antigen en activiteit
- Bloedbeeld en stollingstesten (Hb, WBC, hoeveelheid bloedplaatjes, PT, fibrinogeen, ddimeer, AT)
- Markers van weefsel oxygenatie zoals lactaat, NIRS en mitoPo2
- Markers van weefsel perfusie zoals SDF en cardiale output
- Fysiologische metingen (MAP, hartslagtempo, temperatuur)
- Arteriële puls golf morfologie en non invasieve cardiale output

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Acute kritieke ziekten kunnen de endotheel barrière functie verstoren. In acute kritieke ziekten, zoals in sepsis, ontstaat activatie van het endotheel. Deze activatie leidt tot verlies van de glycocalyx (een laag van eiwitten die de vaatwand bekleedt) wat vervolgens resulteert in toegenomen endotheel permeabiliteit. De hieruit voortkomende accumulatie van eiwit-rijke vloeistof in de extravasculaire ruimte manifesteert zich vervolgens klinisch als oedeem. Dit proces in combinatie met inflammatoire en coagulatieve responsen, verstoren de microcirculatoire perfusie en weefsel oxygenatie die ten slotte leiden tot multiple orgaan dysfunctie. Ook non-infectieuze oorzaken van acuut kritieke ziekten kunnen resulteren in een sterke pro-inflammatoire host-response met als gevolg endotheliale hyper-permeabiliteit, voorbeelden hiervan zijn pancreatitis of als gevolg van een grote operatie.

Acute kritieke ziekten moeten vaak worden behandeld met volume resuscitatie. Echter, is het nadeel van resuscitatie het ontstaan van oedeem. In vergelijking tot een liberale resuscitatie strategie, verkleint een restrictievere

resuscitatie strategie de kans op het ontstaan van orgaan falen. Dit wordt waarschijnlijk verklaard doordat vloeistof resuscitatie resulteert in toegenomen lekkage over het hyper-permeabele endotheel. Dit gegeven leidt tot een dilemma in de behandeling van sepsis, omdat vloeistof resuscitatie nu zowel de hoeksteen van de behandeling is, als dat het juist een veroorzaker is van orgaan falen. Om deze reden is er een grote vraag naar nieuwe therapeutische strategieën gericht op het verbeteren en behouden van de endotheel barrière functie.

Verschillende resuscitatie strategieën hebben mogelijk verschillende effecten op de endotheel permeabiliteit. Vloeistoffen met een laag eiwitgehalte, zoals kristalloïden, lijken negatieve effecten te hebben op de endotheliale glycocalyx, en verergeren daarbij endotheliale permeabiliteit. In septische patiënten, is de hoeveelheid toegediende kristalloïden geassocieerd met verhoogde glycocalyx afbraak, wat wordt versterkt door inflammatoire mediators zoals aangetoond in in-vitro modellen. Dit effect zou gerelateerd kunnen zijn aan het lage eiwit gehalte. Het toedienen van albumine, en niet kristalloïden, leiden tot minder endotheel dysfunctie, een verhoogde overleving, en minder inflammatie en oxidatieve stress in diermodellen van endotoxemie en verbloedingsschok. In huidig beleid wordt albumine gebruikt als een additieve oplossing om kristalloïden vloeistof therapie aan te vullen.

Het effect van albumine op de glycocalyx lijkt kleiner dan het effect van plasma. Plasma herstelde glycocalyx dikte en endotheel barrière integriteit in grotere mate dan albumine, dit leidde tot minder orgaan falen in diermodellen van verbloedingsschok en sepsis. In kritiek zieke patiënten, hebben wij aangetoond dat plasma transfusie markers van endotheliale activatie en pro-inflammatoire cytokines verminderde. Andere klinische data over het effect van plasma in sepsis is zeer gelimiteerd. In retrospectieve studies was plasma-exchange therapie uitgevoerd als een nood therapie met als doel om toxische componenten uit het bloed te verwijderen. Een verhoogde overleving werd gezien in vergelijking tot historische overlevingsdata.

Solvent-detergent (SD) plasma is een gepoold en SD behandeld multiplere donor (wisselend van 10-1000 mannelijke en vrouwelijke donoren) product. In een prospectief cohort van kritiek zieke kinderen was SD plasma, en niet fresh frozen plasma (FFP), onafhankelijk geassocieerd met lagere mortaliteit. In een gerandomiseerde pilot trial in patiënten die een operatie krijgen voor een aorta dissectie, reduceerde SD plasma glycocalyx shedding en endotheliale tight junctie schade in vergelijking tot FFP. Dit verschil wordt mogelijk verklaard door het was proces tijdens de productie van SD plasma, dit proces zou potentieel schadelijke componenten in plasma zoals anti-humane leukocyt antigenen kunnen verdunnen. Anderzijds, verwijderen de centrifugale stappen cellulaire debris en extracellulaire vesicles, deze componenten zijn gelinkt met complicaties zoals transfusie-gerelateerde acute long schade (TRALI). Deze theorieën worden verder ondersteund door het feit dat er geen gevallen van TRALI bekend zijn bij het gebruik van SD plasma, ook zijn de hoeveelheid

allergische en anafylactische reactie van SD plasma 76% tot 94% lager dan dat van FFP.

Een specifiek mechanisme die het protectieve effect van plasma zou kunnen bewerkstelligen is de aanwezigheid van sphingosine-1-phosphate (S1P) in plasma, S1P remt het klieven van de endotheliale glycocalyx door metalloproteases. Anderzijds, zou plasma beschermend kunnen zijn door het aanvullen van ADAMTS-13, zoals wij aangetoond hebben in observationele studies, geeft ADAMTS-13 balans aan de grote release van von Willenbrand Factor (vWF), het limiteert de vorming van vWF multimeren, microtrombi's en daaruitvolgende oedeem vorming en orgaanschade. Het is van groot belang om vast te stellen welke eiwitten, en in welke mate, bijdragen aan de protectieve effecten van plasma. Deze specifieke factoren zouden vervolgens kunnen worden gemaakt en voor meer gerichte therapieën.

In deze studie binnen een humaan endotoxemie model, is onze hypothese dat vloeistof therapie met eiwitrijke vloeistoffen superieur is aan kristalloïden, wat nu de standaard resuscitatie vloeistof is in acute kritieke ziekte, in het behouden van de endotheel barrière integriteit.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van de voorgestelde studie is om te onderzoeken wat het effect is van plasma producten op markers van endotheel functie in een humaan endotoxemie model.

Onderzoeksopzet

Open label, gerandomiseerde interventie trial in gezonde mannelijke vrijwilligers

Onderzoeksproduct en/of interventie

Groep 1 (n=6): 2 ng/mL LPS + 10 ml/kg kristalloïden (Plasma-Lyte, controle groep) Groep 2 (n=6): 2 ng/mL LPS + 10 ml/kg SD plasma (Omniplasma®)

Inschatting van belasting en risico

Voordelen: Geen

Onderzoeksproducten:

1. Alle vrijwilligers zullen een injectie met LPS krijgen. Discomfort van LPS kan bestaan uit misselijkheid, rillingen, koorts en een lage bloeddruk die over zullen gaan binnen 3-4 uur. Monitoring van de vrijwilligers zal plaatsvinden op onze Intensive Care Unit tot dat alle symptomen volledig zijn verdwenen. Een dosering van 2 ng/kg LPS in gezonde vrijwilligers is bewezen veilig in eerdere

studies van onze en andere instituten. De LPS wordt verkregen van de National Institute of Health (NIH), USA. De analyses en concentratie van de endotoxine is vastgesteld door een gel-clot methode wat zal worden uitgevoerd in de Verenigde Staten.

2. Omniplasma: Vanwege het productie proces die onder andere allergenen verdunt, zijn allergische reacties uiterst zeldzaam en mild (erytheem/urticaria <1:100 gevallen). Ernstigere reacties zijn hypotensie, bronchiale hyperreactiviteit, tachycardie en dysnoe (<1:10.000). Deze bijwerkingen worden veroorzaakt door het citraat in omniplasma wat een hypocalciëmie kan veroorzaken. Dit is met name een probleem als ontvanger lever dysfunctie heeft. Dit probleem zal niet spelen in gezonde vrijwilligers. Een hoge dosering of hoge inloopsnelheid kan overvulling veroorzaken. Dit wordt niet verwacht in vrijwilligers die LPS hebben ontvangen omdat zij door de LPS mild ondervuld zullen zijn. Hiernaast is het risico op circulatoire overvulling voornamelijk aanwezig in patiënten met hartfalen. Hier is geen sprake van in gezonde vrijwilligers. De infusie snelheid zal op een snelheid worden gezet die goed wordt getolereerd door ontvangers zonder hartfalen.

3. Plasma-Lyte: Dit is een zogenoemde 'gebalanceerde' kristalloïden solutie omdat het een elektrolyten compositie heeft die vergelijkbaar is met plasma. Echter, is deze solutie eiwit-vrij. Kristalloïden zijn momenteel de standaard resuscitatie vloeistof. Er zijn geen bekende allergieën gerelateerd aan kristalloïden.

Het experiment:

1. Tijdens het experiment zal een arteriële lijn worden geplaatst in een van de armen van de vrijwilliger. Deze arteriële lijn zal worden geplaatst door een ervaren dokter. Er is een kleine kans dat deze procedure leidt tot blauwe plekken en stolsel formatie in een van de bloedvaten. In de afgelopen jaren zijn er geen grote complicaties bij deze procedure geweest in ons instituut.

Risico assessment:

1. Infusie van E. coli LPS met een dosering van 2 ng/kg is in eerdere studies binnen gezonde vrijwilligers uitgevoerd. Hier is bewezen dat dit veilig is.

2. Omniplasma heeft een zeer kleine kans op allergische reacties. Producten zullen worden gemaakt en getransfundeerd volgens standaard klinische procedures van Sanquin en ons ziekenhuis.

3. Van de combinatie van LPS met infusies wordt verwacht dat er alleen tijdelijke milde bijwerkingen zullen zijn. Dit wordt verwacht omdat vrijwilligers in eerdere studies de LPS goed konden tolereren en omdat het risico op bijwerkingen van de interventies zeer klein zijn.

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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Gezonde mannelijke vrijwilligers
- 18-35 jaar oud
- BMI tussen de 20-25

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

- Geen informed consent
- Gebruik van medicatie - Bloed donatie gegeven in de afgelopen 3 maanden
- Ooit een bloed donatie gekregen
- Deelname aan een andere medicijn studie in de afgelopen 3 maanden
- Participatie in een andere vrijwilligersstudie waarin gebruik werd gemaakt van LPS in het afgelopen jaar.
- Koorts tijdens intake of tijdens de onderzoeksdag (koorts wordt gedefinieerd als een temperatuur > 38.5 graden celsius)
- Bekende allergie voor albumine

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	22-05-2023
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merksnaam:	Omniplasma
Generieke naam:	Plasma
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merksnaam:	Plasma-Lyte 148

Generieke naam: Kristalloïd
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-12-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-04-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-01-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-09-2023
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
EudraCT	EUCTR2020-005045-17-NL
CCMO	NL74983.018.21