

Bepalen van de vingerpriint van endotoxine tolerantie

Gepubliceerd: 04-02-2019 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

We willen vooral SNP's en transcripten identificeren die geassocieerd zijn met de mate van endotoxine tolerantie. Om de kansen op succes te vergroten, zullen de genomische en transcriptomische in vivo data geïntegreerd worden met de data...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48466

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

100LPS studie

Aandoening

- Immuunstoornissen NEG
- Nevenaspecten van infecties

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: Endotoxemie, endotoxine tolerantie, genomics, transcriptomics

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Single-nucleotide polymorphisms (SNPs), genoombrede differentiële mRNA-expressie van monocytën verkregen vóór en 4 uur na de eerste endotoxine-challenge en plasmacytokine-concentratieprofielen bij de eerste en tweede endotoxine-challenge (inclusief maar niet beperkt tot TNF*, IL-6 IL-8 en IL-10) om de mate van endotoxine tolerantie (die wordt uitgedrukt als de afname in plasma cytokine niveaus tussen de eerste en tweede endotoxine challenge) te bepalen. Deze gegevens zullen worden geïntegreerd om de SNP's / transcripten te bepalen die voorspellend zijn voor de mate van endotoxine tolerantie die door de proefpersonen is ontwikkeld.

Secundaire uitkomstmaten

.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sepsis blijft de nummer eendoodsoorzaak op de IC en de incidentie. De focus van sepsis-onderzoek is verschoven van de hyperinflammatoire fase naar de schadelijke rol van immunosuppressie, een fenomeen dat bekend staat als "sepsis-geïnduceerde immuunparalyse". Omdat er een hoge mate van heterogeniteit en een gebrek aan geschikte biomarkers is, is "precision medicine" niet mogelijk. De identificatie van nieuwe biomarkers voor sepsis-geïnduceerde immuunparalyse wordt ook belemmerd door de extreme heterogeniteit van de patiëntenpopulatie. Experimentele humane endotoxemie is een sterk gestandaardiseerd, gecontroleerd en reproduceerbaar model, dat resulteert in endotoxine tolerantie, een immunologische toestand die vele kenmerken met

sepsis-geïnduceerde immuunparalyse deelt. Deze studie heeft tot doel genomische en transcriptomische biomarkers van endotoxinetolerantie te identificeren. Uiteindelijk zal dit leiden tot de identificatie van nieuwe biomarkers voor de vroege identificatie van patiënten die vatbaar zijn voor door sepsis-geïnduceerde immuunparalyse en het bevorderen van "precision medicine" voor deze kwetsbare groep.

Doel van het onderzoek

We willen vooral SNP's en transcripten identificeren die geassocieerd zijn met de mate van endotoxine tolerantie. Om de kansen op succes te vergroten, zullen de genomische en transcriptomische in vivo data geïntegreerd worden met de data verkregen door een eerder uitgevoerde in vitro studie. Secundaire doelstellingen omvatten SNP's en transcripten die geassocieerd zijn met de ontstekingsreactie en epigenomische veranderingen, metabolieten en eiwitten die zijn geassocieerd met de ontstekingsreactie en de mate van endotoxine tolerantie. Verder zullen we de rol van geslacht en geslachtshormonen in de ontstekingsreactie en endotoxine tolerantie onderzoeken, evenals de relatie tussen ex vivo en in vivo inflammatoire responsen.

Onderzoeksopzet

Een exploratief, prospectief onderzoek bij 100 gezonde vrijwilligers die twee keer worden blootgesteld aan een endotoxine. Het onderzoek vindt plaats op de research unit van de Intensive Care van het Radboudumc, Nijmegen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deze studie beoogt de identificatie van de genomische en transcriptomische factoren die geassocieerd zijn met de mate van endotoxine tolerantie in vivo. Daartoe zullen de vrijwilligers tweemaal intraveneus worden gechallenged met endotoxine (1 ng / kg LPS). Dit veroorzaakt een tijdelijke systemische inflammatoire respons en daaropvolgende de ontwikkeling van endotoxine tolerantie. De mate van endotoxine tolerantie wordt tijdens de tweede challenge gekwantificeerd (percentuele afname in plasma cytokine concentratie). Tijdens beide endotoxine challenges worden de proefpersonen 8 uur in het ziekenhuis opgenomen, gedurende welke vitale parameters zorgvuldig worden gecontroleerd.

Inschatting van belasting en risico

Deze studie zal een uitgebreid inzicht verschaffen in genomische / transcriptomische profielen die ten grondslag liggen aan de in vivo inflammatoire respons bij mensen, en zal ons begrip van systemische inflammatie, endotoxine tolerantie en sepsis verbeteren en mogelijk nieuwe therapeutische doelen onthullen om de prognose van sepsis te verbeteren. Verder zal een uniek cohort worden gecreëerd, dat uitgebreide (toekomstige) toepassingen en samenwerkingsmogelijkheden mogelijk maakt.

De tijdsbelasting van deze studie bestaat uit 5 bezoeken aan het ziekenhuis (2x 10 min, 1x 30 min, 2x 8 uur) en de klachten geassocieerd met endotoxemie (voorbijgaande griepachtige symptomen gedurende 3-4 uur). Verder dienen de proefpersonen verscheidene vragenlijsten in te vullen (duur: maximaal 45 minuten). De risico's voor de proefpersonen in dit onderzoek zijn geclassificeerd als een 'verwaarloosbaar risico' (laag risico op lichte schade). Er is een onkostenvergoeding per persoon. Onze afdeling heeft veel ervaring met het uitvoeren van >30 endotoxemia-onderzoeken met ongeveer 670 vrijwilligers in de afgelopen 15 jaren.

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)

- * Schriftelijke toestemming
- * Leeftijd *18 en*35 jaar
- * Gezond

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Medicatiegebruik
- * Roken
- * Zwangerschap
- * Voorgeschiedenis of tekenen van atopisch syndroom (astma, rhinitis met medicatie en/of eczemen)
- * Bekende overgevoeligheid voor gegeven producten
- * Voorgeschiedenis of tekenen van hematologische ziekte, waaronder:
 - * Thrombocytopenie ($<150 \times 10^9/\text{ml}$) of anemie (mannen: hemoglobine $< 8.0 \text{ mmol/L}$, vrouwen: hemoglobine $< 7.4 \text{ mmol/L}$)
- * Afwijkingen in leukocyten aantal of diff
- * Voorgeschiedenis of tekenen van hart- en vaatziekte, in het bijzonder:
 - * Eerder spontaan vagele collaps (flauwvallen)
- * Voorgeschiedenis van atriale of ventriculaire aritmieën
- * Geleidingsstoornissen op ECG van een 2e graads AV-blok of een compleet linker bunteltakblok
- * Hypertensie (gedefinieerd als RR systolisch > 160 of RR diastolisch > 90)
- * Hypotensie (gedefinieerd als RR systolisch < 100 of RR diastolisch < 50)
- * Nierfunctiestoornissen (gedefinieerd als plasma creatinine $>120 \text{ } \mu\text{mol/l}$)
- * Leverenzymstoornissen (boven 2x normaalwaarde)
- * Voorgeschiedenis met aandoeningen aan het immuunsysteem
- * CRP $> 20 \text{ mg/L}$, WBC $> 12 \times 10^9/\text{L}$ or $< 4 \times 10^9/\text{L}$, klinische acute ziekte en/of infecties in de drie weken voorafgaand aan het onderzoek
- * Eerder LPS gehad
- * Vaccinatie gehad in de periode tot 3 maanden voor het onderzoek
- * Deelname aan ander geneesmiddelenonderzoek of bloed gedoneerd in de periode tot 3 maanden voor het onderzoek
- * Recente ziekenhuisopname met algehele anesthesie (in de periode tot 3 maanden voor het onderzoek)
- * Gebruik recreatieve drugs in de periode tot 3 weken voor het onderzoek
- * Onvermogen om schriftelijk informed consent te geven en/of deel te nemen aan de studie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 06-05-2019

Aantal proefpersonen: 100

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-02-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-03-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-04-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-05-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	17-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2019
Soort:	Amendement
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
CCMO	NL68166.091.18