

# Het effect van intrapulmonale toediening van recombinant humaan geactiveerd proteïne C op lokale stolling en inflammatie na bronchiale instillatie van lipopolysaccharide bij de mens

Gepubliceerd: 10-09-2008 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Het primaire doel van deze studie is om vast te stellen wat het effect is van lokaal toegediend rhAPC op LPS-geïnduceerde pulmonale inflammatie en stolling. Door metingen te doen aan cellen en bronchoalveolaire lavage (BAL) vloeistof, zullen wij...

|                             |                            |
|-----------------------------|----------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO            |
| <b>Status</b>               | Werving nog niet gestart   |
| <b>Type aandoening</b>      | Bacteriële infectieziekten |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek      |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON31950

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Effect van intrapulmonaal rhAPC op stolling en inflammatie na LPS

### Aandoening

- Bacteriële infectieziekten
- Luchtweginfecties

### Synoniemen aandoening

ontsteking en stollingsactivatie in de long

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Academisch Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W, ZonMw; stichting BEGETU

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** humaan recombinant geactiveerd proteïne C, lipopolysaccharide (LPS), pulmonale inflammatie, stolling

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Om het effect van intrabronchiaal rhAPC vast te stellen zullen de volgende metingen gedaan worden op cellen uit bronchoalveolair lavaat en BAL-vloeistof:

1. Neutrofiel activatie
2. Activatie van alveolar macrofagen
3. Activatie van het cytokine netwerk
4. Activatie van het chemokine netwerk
5. Activatie van stolling en fibrinolyse

### Secundaire uitkomstmaten

Zie primaire studieparameters.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Toediening van recombinant humaan geactiveerd proteïne (rhAPC; drotrecogin alfa (activated)) reduceert de mortaliteit van patiënten met ernstige sepsis. De biologische effecten van APC zijn pleiotroop en kunnen grofweg onderverdeeld worden in anticoagulante en celbeschermende effecten. Longontsteking en inflammatie zijn geassocieerd met verlaagde bronchoalveolaire concentraties endogeen APC. Recent bewijs uit dierexperimentele studies toont dat lokale

toediening van rhAPC in de longen anti-inflammatoire en anticoagulante effecten sorteert in het pulmonale compartiment. In deze studie willen wij het effect van lokaal intrabronchiaal rhAPC onderzoeken na intrabronchiaal lipopolysaccharide (LPS)-geïnduceerde inflammatie en stolling in de long, waarbij eventuele systemische effecten van APC vermeden worden. Toediening van geïnhaled rhAPC zou een nieuwe therapeutische benadering kunnen zijn van ziektes zoals astma of 'acute lung injury/acute respiratory distress syndroom' (ALI/ARDS), waarbij systemische toediening van rhAPC niet gewenst is.

## **Doel van het onderzoek**

Het primaire doel van deze studie is om vast te stellen wat het effect is van lokaal toegediend rhAPC op LPS-geïnduceerde pulmonale inflammatie en stolling. Door metingen te doen aan cellen en bronchoalveolaire lavage (BAL) vloeistof, zullen wij proberen inzicht te krijgen in neutrofiel-activatie, de activatie van alveolaire macrofagen, activatie van het cytokine- en chemokine netwerk en activatie van stolling en fibrinolyse.

## **Onderzoeksopzet**

Eerst zal een dosis-escalatie studie uitgevoerd worden (N=4-16): gezonde vrijwilligers zullen LPS toegediend krijgen (4 ng/kg) in een subsegment van beide longen; in een longsubsegment zal, eenzijdig, LPS gecombineerd worden met rhAPC, terwijl het contralaterale subsegment geïnstilleerd zal worden met NaCl. Na zes uur zal een bilaterale BAL gedaan worden om cellen en BAL-vloeistof te verkrijgen. Aangezien rhAPC tot nog toe nog nooit direct intrabronchiaal is toegediend bij mensen, zal gestart worden met een dosis-escalatie studie, waarbij rhAPC via de bronchoscoop zal worden toegediend (N = 4 per dosis, 5-voudige escalatie na elke dosis).

Hierna zal een follow-up studie uitgevoerd worden (N=36). Deze zal gedaan worden in 24 vrijwilligers, die LPS in een longsubsegment eenzijdig toegediend zullen krijgen, met NaCl in het contralaterale subsegment. In 12 vrijwilligers zal LPS gecombineerd worden met rhAPC (dosis vastgesteld in dosis-escalatie studie), in de andere 12 vrijwilligers zal LPS gecombineerd worden met NaCl. Hiernaast zullen 12 vrijwilligers NaCl toegediend krijgen in beide longsubsegmenten (in plaats van LPS), eenzijdig gecombineerd in een longsubsegment, dan wel met rhAPC (N=6), dan wel met NaCl (N=6).

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Lokale intrabronchiale toediening van rhAPC na toediening van intrabronchiaal LPS.

## **Inschatting van belasting en risico**

Bronchoscopie, segmentele instillatie en BAL:

Het protocol voor segmentele instillatie middels bronchoscope gevolgd door een tweede bronchoscope ten einde de lokale ontstekingsreactie te kunnen bestuderen is uitgebreid beschreven in de internationale wetenschappelijke literatuur. Dit protocol is vooral gebruikt ter bestudering van de lokale effecten van gezuiverde allergenen en, meer recent, ook om de lokale ontstekingsreactie op gezuiverde bacteriële antigenen te bestuderen, in het bijzonder van LPS (referenties 12, 21, 22). De beide bronchoscopen zullen gedaan worden door een ervaren longarts. De eerste bronchoscope (voor segmentele instillatie) duurt naar verwachting minder dan een minuut. De tweede bronchoscope (voor bronchoalveolaire lavage) duurt naar verwachting ongeveer vijf minuten. Het belangrijkste ongemak dat met deze procedures gepaard gaat is een droge hoest en pijn bij de neus (daar waar de broncoscoop geïntroduceerd wordt). Om dit laatste tegen te gaan wordt lokale verdoving van de mucosa middels een lidocaine spray gegeven. Recent verrichtten wij twee studies bij gezonde vrijwilligers waarbij een bronchoscope met lavage verricht werd. Hierbij bleek dat deze procedure uitstekend verdragen wordt door niet-rokende gezonde proefpersonen.

#### Effect van LPS:

Segmentele instillatie van LPS in de dosis als hier voorgesteld is in het verleden toegediend in andere centra (referenties 12, 21) en in het Academisch Medisch Centrum (referentie 22). Deze procedure induceert geen klinische verschijnselen of klachten behoudens een geringe stijging van de lichaamstemperatuur tot maximaal 37.3 graden Celcius. Deze LPS dosis induceerde wel detecteerbare inflammatoire en procoagulante reacties in het geïnstilleerde longsegment, met name influx van neutrofielen, cytokine release, stollingsactivatie en remming van de fibrinolyse (referentie 12, 21, 22). Deze studie zal de eerste zijn, waarbij LPS in twee, contralaterale, longsubsegmenten in een individu toegediend zal worden. Gezien de totale afwezigheid van klinische verschijnselen na LPS-toediening in een enkel longsubsegment en gezien het feit dat alleen een subsegment van elke long wordt behandeld verwachten wij geen klinisch significante symptomen.

#### Effect van intrapulmonaal rhAPC:

RhAPC is nog nooit direct intrabronchiaal toegediend bij de mens. Dierexperimenten, uitgebreid beschreven in het onderzoeksprotocol (pg. 3 en 4) hebben aangetoond dat APC anticoagulante en anti-inflammatoire effecten heeft in de bronchoalveolaire ruimte na pulmonale toediening. Als rhAPC in de toekomst bij mensen gebruikt wordt voor directe intrapulmonale toediening, is het aannemelijk dat dit medicament toegediend zal worden via inhalatie of een nebulizer. In de huidige studie willen wij bewijzen dat directe intrapulmonale toediening van APC coagulatie en inflammatie remt in de menselijke long na inductie van een intrapulmonale inflammatie, in dit geval met LPS. We hebben ervoor gekozen deze studie niet uit te voeren met inhalatie van APC of toediening via een nebulizer, aangezien hierbij expositie optreedt van APC in beide (volledige) longen van een nog niet eerder op deze manier bij mensen getest medicament. Door toediening van APC via een bronchoscope wordt slechts

een enkel subsegment behandeld. De studie zal starten met een dosis-respons onderzoek, waarbij gestart wordt met een APC concentratie gebaseerd op eerder onderzoek waarbij APC intraveneus werd toegediend aan gezonde vrijwilligers (referentie 12 en 13). De risico's betreffende lokale toediening van APC worden hierbij tot het minimum beperkt.

## Contactpersonen

### Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9  
1105 AZ Amsterdam  
NL

### Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9  
1105 AZ Amsterdam  
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)

Mannen tussen 18-35 jaar

Geen klinisch significante afwijkingen tijdens lichamelijk onderzoek, hematologische en biochemische screening.

Normaal spirometrie-onderzoek

In staat zijn tot communicatie met de (hoofd)onderzoeker en zich te houden aan de onderzoeksvoorschriften

Geen medicatiegebruik

Schriftelijke toestemming

Niet rokend

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

Bekende aandoeningen/ ziektes

Nicotinegebruik gedurende de afgelopen 6 maanden en/of regelmatige alcoholconsumptie > 3E/dag

Toediening van een van de te onderzoeken medicamenten binnen 30 dagen vooraf aan het begin van de studie

Bloeddonatie binnen 60 dagen voorafgaande aan de studie of bloedverlies meer dan 400 ml binnen 12 weken voorafgaande aan de studie

Verhoogde bloedingsneiging

Heparine geïnduceerde thrombopenie in de voorgeschiedenis

Serieuze medicatie-gerelateerde bijwerkingen, inclusief overgevoeligheid in de voorgeschiedenis.

## **Onderzoeksopzet**

### **Opzet**

|                  |                        |
|------------------|------------------------|
| Type:            | Interventie onderzoek  |
| Onderzoeksmodel: | Parallel               |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd         |
| Blinding:        | Enkelblind             |
| Controle:        | Placebo                |
| Doel:            | Behandeling / therapie |

### **Deelname**

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-08-2008  
Aantal proefpersonen: 52  
Type: Verwachte startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: lipopolysaccharide  
Generieke naam: lipopolysaccharide  
Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Xigris  
Generieke naam: drotrecogin alpha  
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 22-10-2009  
Soort: Eerste indiening  
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  | EUCTR2008-003981-25-NL |

**Register**

CCMO

**ID**

NL23413.018.08