

In vivo effect van de C1-esterase inhibitor op inflammatie tijdens humane endotoxemie.

Gepubliceerd: 03-11-2008 Laatst bijgewerkt: 06-05-2024

Het primaire doel van deze studie is het effect te onderzoeken van intraveneuse toediening van C1 INH op cytokine release (TNFa) gedurende endotoxemie bij gezonde vrijwilligers. Het secundaire doel is het effect van C1 INH toediening op de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Immuunstoornissen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON32783

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

VECTOR studie; Anti-inflammatoire effecten van C1 INH

Aandoening

- Immuunstoornissen NEG
- Nevenaspecten van infecties

Synoniemen aandoening

gegeneraliseerde ontstekingsreactie, sepsis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Sanquin; divisie Producten, Postbus 9190, Amsterdam; gratis verstrekken van C1 INH

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: C1-esterase inhibitor, cytokines, inflammatie, neutrofielen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire studie eindpunt is de concentratie of circulerende cytokinen en na LPS in af- en aanwezigheid van C1 INH suppletie.

Secundaire uitkomstmaten

Farmacokinetische en farmacodynamische uitkomsten worden verzameld met oog op het anti-inflammatoire effect van C1 INH. Het effect van C1 INH op neutrofielfenotype en -functie wordt onderzocht.

C1 INH concentratie en activatie alsmede anaphylatoxine concentraties zullen worden gemeten en vergeleken met baselin waarden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

C1-esterase inhibitor (C1 INH) is een belangrijke inactivator van zowel het complement als contact systeem. C1 INH is een acuut fase eiwit, dat normaliter wordt geproduceerd tijdens inflammatie door verschillende lichaamscellen. C1 INH suppletie heeft aangetoond dat het de activatie van complement en contact system remt en zodoende oedeemvorming en uittreding van neutrofielen naar het weefsel tegengaat. Dier-modellen hebben aangetoond dat C1 INH de overleving bevordert indien het gegeven wordt kort voor of na de inductie van een ernstige sepsis of chirurgisch letsel, maar het onderliggende mechanisme is onbekend. In vitro heeft C1 INH een direct inhiberend effect op de functie van neutrofielen. Neutrofielen spelen een zeer belangrijke rol in de afweer tegen ziektekiemen, en remming van de immuunresponse door C1 INH is mogelijk gebaseerd op inhibitie van deze cellen.

Wij verwachten een verminderde inflammatie en een veranderde neutrofiel functie te zien in vrijwilligers behandeld met C1 INH.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is het effect te onderzoeken van intraveneuze toediening van C1 INH op cytokine release (TNFa) gedurende endotoxemie bij gezonde vrijwilligers. Het secundaire doel is het effect van C1 INH toediening op de redistributie van neutrofielen gedurende endotoxemie in een humaan model.

Onderzoeksopzet

Dubbel-blind placebo-gecontroleerd gerandomiseerde cross-over interventie studie bij gezonde vrijwilligers gedurende experimentele endotoxemie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers worden getest volgens een "cross-over" opzet van 2 separate sequentiele sessies, 1.5 tot 4 weken na elkaar. Totaal 10 deelnemers worden met behulp van randomisatie in twee groepen verdeeld met een 1:1 ratio. De ene groep krijgt C1 INH toegediend in het 1ste experiment gevolgd door placebo in het 2de experiment (n=5), de ander groep placebo gevolgd door C1 INH (n=5) Gezonde vrijwilligers krijgen 100 U/kg U C1 INH of placebo intraveneus toegediend een half uur na inductie van endotoxemie. Endotoxemie wordt verkregen door injectie van LPS afkomstig van E.coli O:113 (2 ng/kg iv in 1 minuut). Voor LPS injectie vindt prehydratie plaats middels infusie van 1.5L 2.5% glucose/0.45%zout in 1 uur. Een uitscheidingsperiode van 14 dagen zal voor alle groepen worden gehandhaaft.

Inschatting van belasting en risico

Per LPS-experiments zal ongeveer 350 ml bloed zal tijdens deze studie worden afgenomen. Een anamnese en lichamelijk onderzoek is onderdeel van deze studie. Deelname aan deze studie gaat gepaard met enig ongemak, aangezien LPS griep-achtige verschijnselen induceert gedurende ongeveer 4 uur. Toediening van C1 INH is veilig gebleken in hoge concentraties. Er zijn geen bijwerkingen bekend van C1 INH.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

PO box 9101
6525 HB Nijmegen
The Netherlands

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

PO box 9101
6525 HB Nijmegen
The Netherlands

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)

gezonde mannen (geen relevante medische voorgeschiedenis, geen medicatiegebruik)
leeftijd 18-35 jaar
niet rokers

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Elk medicatiegebruik
Aangeboren of verworven C1 inhibitor deficiëntie
Immuundeficiëntie
Allergische reactie op bloedproducten in de voorgeschiedenis
Chronische inflammatoire ziekten
Roken
Voorgeschiedenis of symptomen cardiovasculaire ziekte
(Familiaire) voorgeschiedenis cerebrovasculaire ziekte
Voorgeschiedenis van vagale collaps
Hypertensie (RR systolisch >160 mmHg of RR diastolisch >90 mmHg)

Hypotensie (RR systolisch <100 mmHg of RR diastolisch <50 mmHg)
Nierfunctie stoornissen (plasma creatinine >120 µmol/l)
Lever enzym stoornissen of positieve hepatitis serologie
Positieve HIV test

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-09-2008
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cetor
Generieke naam:	C1-esterase inhibitor
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-11-2008
Soort:	Eerste indiening

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	EUCTR2008-004821-40-NL
CCMO	NL24017.091.08
Ander register	volgt