

Effect van Geïnhaleerd Salmeterol op Ontstekingsverschijnselen in de Long na Bronchiale Provocatie met Allergeen of Allergeen/LPS in Astma

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

In deze studie willen we nagaan of geïnhaleerd salmeterol de allergeengeïnduceerde en de allergeen/endotoxine geïnduceerde bronchiale ontstekingsreactie remt bij patiënten met astma die op een onderhoudsbehandeling met lage doses inhalatie steroïden...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON33541

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Effect van Salmeterol op Allergische Ontsteking

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

Astma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Financiële bijdrage van de farmaceutische

industrie, GlaxoSmithKline

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Allergeen, Astma, Endotoxine, Ontsteking

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire onderzoeksvariabelen:

Neutrofiel, eosinofiel en mestcel responsen:

- Totaal aantal leukocyten and cel differentiaal (BAL en bloed)
- Neutrofielactivatie (oppervlakte expressie van CD11b)
- Neutrofiel degranulatie (myeloperoxydase, MPO)
- Eosinofiel degranulatie (eosinophil cationic protein, ECP)
- Mestcel degranulatie (chymase, tryptase, IP-10, c-kit ligand)

Activatie van cytokine netwerken:

- Proinflammatoire cytokines (TNF-*, IL-6, IL-5)
- Anti-inflammatoire cytokines (IL-10)

Activatie van chemokine netwerken :

- CXC chemokines (IL-8, GRO-*)
- CC chemokines (MCP-1, MIP-1*, MIP-1*)

Secundaire uitkomstmaten

Response van alveolaire macrofagen:

- Alveolaire macrofagen worden geïsoleerd met behulp van CD71 microbeads and autoMACS. RNA zal worden geïsoleerd en toegepast in micro-array and multiplex

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Recent is aangetoond dat geïnhaleerd salmeterol de bronchiale ontstekingsreactie door endotoxine (lipopolysaccharide, LPS) bij gezonde vrijwilligers effectief remt. Natuurlijk huisstof en de meeste commerciële huisstofmijtpreparaten bevatten naast huisstofmijt allergenen ook microbiële producten als endotoxine. Bij natuurlijke expositie zal er dus altijd blootstelling aan beide componenten zijn. Vooralsnog is er weinig bekend over de interactie van de allergeengeïnduceerde ontstekingsreactie die via het specifieke immuunsysteem gaat en de ontstekingsreactie op endotoxine die via activatie van het aangeboren immuun systeem loopt.

Doel van het onderzoek

In deze studie willen we nagaan of geïnhaleerd salmeterol de allergeengeïnduceerde en de allergeen/endotoxine geïnduceerde bronchiale ontstekingsreactie remt bij patiënten met astma die op een onderhoudsbehandeling met lage doses inhalatie steroïden staan. Als dat inderdaad het geval blijkt dan zal salmeterol waarschijnlijk niet alleen als luchtwegverwijder maar ook als anti-inflammatoire onderhoudsbehandeling bij astma kunnen worden ingezet. Verder wordt in deze studie onderzocht op welke manier de activatie van het aangeboren immuunsysteem door endotoxine de allergeengeïnduceerde bronchiale ontstekingsreactie beïnvloedt.

Onderzoeksopzet

Dit is een onderzoekergeïnitieerde gerandomiseerde, gecontroleerde, enkel-blinde, parallelle groep studie. De studie vindt plaats op een dag waarbij 2 keer een bronchoscope wordt gedaan met 6 uur er tussen. Bij de eerste scopie wordt in een subsegment 10 ml fysiologisch zout ingebracht en aan de andere kant in een subsegment 10 ml allergeen met of zonder endotoxine. De helft van de patiënten inhaleert 30 minuten voor de eerste scopie 100 microgram salmeterol. Na 6 uur wordt de scopie herhaald en worden in beide geprovoceerde subsegmenten een bronchoalveolaire lavage en bronchiale brush verricht.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De helft van de patiënten (n=16) inhaleert 30 minuten voor de eerste scopie 100 microgram salmeterol, de anderen (n=16) krijgen geen voorbehandeling. In iedere groep worden 8 patiënten geprovoceerd met gezuiverd huisstofmijt allergeen en 8 patiënten met gezuiverd

huisstofmijtallergeen in combinatie met endotoxine (4 ng/kg).

Inschatting van belasting en risico

De belasting van de patiënten door deelname aan deze studie bestaat uit een bezoek voor de screening. Tijdens dit bezoek wordt anamnese afgenomen, lichamelijk onderzoek verricht, longfunctie onderzoek gedaan en bloed afgenomen. Tijdens de twee weken run in gebruiken patiënten een standaard astma behandeling. Tijdens de eigenlijke studie dag worden twee bronchoscopieën verricht met 6 uur tussenpoos. Voor de bronchoscopie dienen patiënten nuchter te blijven. De helft van de patiënten inhaleert 30 minuten voor de eerste scopie 100 microgram salmeterol. Tijdens de eerste scopie, die ongeveer 5 minuten duurt, wordt fysiologisch zout in gebracht in een long(subsegment) en allergeen plus of min endotoxine in een subsegment van de andere long. Na 6 uur wordt de scopie herhaald en wordt in beide segmenten bronchoalveolaire lavage en een bronchiale brush verricht (duur circa 11 minuten). Voor elke bronchoscopie wordt 40 ml bloed afgenomen. Op basis van de literatuur en onze eigen ervaring verdragen lichte astma patiënten een dergelijk onderzoek goed. Hoewel de bronchoscopie onder lokale verdoving met lidocaine plaats vindt kunnen patiënten tijdens het onderzoek wat last krijgen van hoesten. Door de toediening van endotoxine kan een geringe temperatuursverhoging optreden. Theoretisch kan allergeen toediening luchtwegvernauwing veroorzaken bij astma patiënten die geen salmeterol voorbehandeling kregen. Indien dit optreedt kan de patiënt atrovent escape medicatie inhaleren. Meestal is er geen meetbare bronchusobstructie bij allergeenprovocatie van slechts een longsegment. Spirometrie wordt voor en na de scopie verricht als veiligheids parameter. De avond na het onderzoek kan de patiënt een lichte temperatuursverhoging hebben en eventueel wat last van hoesten en een schraal gevoel in de keel hebben. De volgende ochtend zijn normaliter alle klachten verdwenen.

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)

- * Intermitterende tot mild astma bij mannen en vrouwen in de leeftijd van 18 tot 45 jaar.
- * Allergie voor huisstofmijt, gedocumenteerd d.m.v. een positieve RAST.
- * Geen klinische significante afwijkingen aanwezig tijdens het lichamenlijkonderzoek en op basis van hematologische en biochemische lab onderzoek.
- * FEV1 is meer 70% van de voorspelde waarde.
- * Stabiel astma onder behandeling met fluticasone propionate 100*g 2dd, gedurende 2 weken voorafgaand aan de studie.
- * Niet-rokend sinds tenminste 1 jaar en minder dan 10 pak jaren.
- * Zowel mannen als vrouwen mogen deelnemen aan de studie. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een adequate anticonceptie willen toepassen en zullen tijdens de randomisatie een zwangerschapstest ondergaan.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Comorbiditeit
- * Een rook-geschiedenis binnen 12 maanden voorafgaand aan de start van de studie, of een regelmatige alcohol consumptie van meer dan 3 eenheden per dag.
- * Exacerbatie en/of het gebruik van orale corticosteroiden binnen 4 weeks voorafgaand aan de start van de studie.
- * Gebruik van een onderzoeksgeneesmiddel binnen 30 dagen voorafgaand aan de start van

de studie.

* Bloedafnames binnen 60 dagen voorafgaand aan de start van de studie, of een bloedverlies groter dan 400 ml binnen 12 weken.

* Voorgeschiedenis van verhoogde kans op bloedingen.

* Verhoogde kans op ernstige medicatie-gerelateerde reacties, inclusief overgevoeligheid.

* Niet in staat zijnde de run-in medicatie plus de salbutamol noodmedicatie te gebruiken.

Indien proefpersonen ander pulmonologische medicatie gebruiken zal deze vervangen worden door de run-in medicatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel: Parallel

Toewijzing: Gerandomiseerd

Blinding: Enkelblind

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-09-2008

Aantal proefpersonen: 32

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Serevent 25 Inhalator CFK-vrij, aërosol, suspensie

Generieke naam: Salmeterol

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-09-2008

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-07-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2010
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	EUCTR2008-004045-28-NL
ClinicalTrials.gov	NCT1807
CCMO	NL23834.018.08