

Effect van intraveneuze toediening van humaan geactiveerd proteïne C op de lokale inflammatie en stolling na bronchiale toediening van huisstofmijt allergeen en lipopolysaccharide in astma patienten.

Gepubliceerd: 11-04-2011 Laatste bijgewerkt: 19-03-2025

Het doel van deze studie is het bepalen van het effect van intraveneuze behandeling met recombinant human APC op huisstofmijt en LPS geïnduceerde allergische longinflammatie.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON35983

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ACHILLES studie

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

Astma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Nederlands Astma Fonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: allergen, astma, inflammatie, stolling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Acht uur na toediening van huisstofmijt en LPS (t=8 uur) zal een tweede bronchoscope verricht worden en de desbetreffende longsegmenten gespoeld worden (lavage). Primaire uitkomstmaat is het verschil in leukocytenaantal in het bronchoalveolair lavaat tussen patiëntgroepen.

Secundaire uitkomstmaten

In bronchoalveolaire vloeistof en bloed (op t=-4, t=0 en t=8) zal gekeken worden naar leukocyt en alveolair macrofaag responsen, activatie van cytokines en chemokines, activatie van complement en activatie van stollings en fibrinolyse.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Allergische longinflammatie is geassocieerd met verlaagde pulmonale gehalten van geactiveerd proteïne C (APC). APC heeft meerdere biologische effecten die grofweg verdeeld kunnen worden in anticoagulante effecten en cytoprotectieve effecten. Recombinant humaan APC vermindert inflammatie en is bekend als middel om mortaliteit te verlagen bij volwassen ernstige sepsis patiënten met multipel orgaan falen. Recent onderzoek in dierstudies, ook van ons laboratorium, suggereren dat APC ook gunstige effecten heeft bij allergische longinflammatie. In deze studie wordt onderzocht of intraveneuze behandeling met recombinant humaan APC gunstige effecten heeft op de lokale allergische ontstekingsreactie

die geïnduceerd wordt toediening in een longsegment van een combinatie van huisstofmijt allergeen (HDM) en lipopolysaccharide (LPS) in mild astmapatiënten.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is het bepalen van het effect van intraveneuze behandeling met recombinant human APC op huisstofmijt en LPS geïnduceerde allergische longinflammatie.

Onderzoeksopzet

Dubbel-blind, gerandomiseerd gecontroleerde single center interventie studie in 28 astmapatienten (18-45 jaar).

Onderzoeksproduct en/of interventie

28 astmapatienten zullen starten met intraveneuze behandeling met recombinant humaan APC of placebo 4 uur ($t=-4$ uur) voor bronchiale toediening van huisstofmijtallergeen met lipopolysaccharide en fysiologisch zout in een contralaterale longsegment ($t=0$ uur). Intraveneus behandeling met recombinant humaan APC of placebo worden gecontinueerd tot 1 uur voor aanvang van de tweede bronchoscope ($t=8$ uur).

Inschatting van belasting en risico

De last die geassocieerd is met deze studie omvat een screeningsbezoek, waarbij een anamnese wordt afgenomen, een volledig lichamelijk onderzoek, bloedtesten en spirometrie wordt verricht. Na een medicatievrije periode van 2 weken, zullen patiënten overnachten in het ziekenhuisverblijven alwaar om 5 uur 's ochtends ($t=-4$) gestart wordt met intraveneuze behandeling met recombinant humaan APC of fysiologische zout. Twee bronchoscopieën worden verricht (op $t=0$ en $t=8$ uur) welke in onze ervaring zeer goed wordt getolereerd. Op $t=-4$ en vlak voor elke bronchoscope wordt 60 ml bloed afgenomen. Bronchiale toediening van huisstofmijt allergeen en LPS kan bronchusobstructie induceren. Dit zal geëvalueerd worden door spirometrie en Salbutamol (Ventolin via inhaler) zal aanwezig zijn als noodmedicament. Onze afdeling heeft ervaring met zowel toediening van LPS als toediening van huisstofmijtallergeen met LPS via bronchoscope in astmapatiënten (METC 08/241); deze toedieningen werden goed getolereerd. Recombinant humaan APC is geregistreerd voor intraveneus gebruikt; de risico's die hiermee geassocieerd zijn zijn minimaal. Het laag medisch risico en lage last van het onderzoek beschouwend zijn ons inziens lager dan het potentieel nut dat gegenereerd wordt door deze proof-of-principle studie. De resultaten van deze studie kunnen belangrijk zijn voor astmapatiënten omdat het meer licht werpt op het effect van APC op allergische inflammatie en lokale stolling in astma en een potentieel nieuwe behandelingstrategie onderzoekt voor astma in het algemeen. Verder zal deze studie meer informatie opleveren over

het effect van huisstofmijt en LPS op allergische inflammatie.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ
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)

- Wisselvallig of mild astmapatienten tussen 18 en 45 jaar, kwalificatie ernst volgens *global initiative for asthma* (GINA) criteria
- Allergie voor huisstofmijt gedocumenteerd door een positieve RAST test en positieve huidprik test

- Geen klinisch significante bevindingen tijdens lichamelijk onderzoek en hematologische en biochemische screening
- Tijdens spirometrie een FEV1 van meer dan 70% van de voorspelde waarde
- In staat om goed te communiceren met de onderzoeker en in staat zich aan de voorwaarden van de studie te houden.
- Stabiel astma zonder de noodzaak van astmamedicatie 2 weken voor aanvang van de studiedag
- Geschreven informed consent
- Laaste jaar niet gerookt en minder dan 10 pakjaar
- Zowel mannen en vrouwen komen in aanmerking voor deelname. Vrouwen zullen getest worden voor zwangerschap indien vruchtbaar en zullen adequate anticonceptie gebruiken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Relevante comorbiditeit, zwangerschap en/of het ondergaan van recente chirurgische procedures.
- Voorgeschiedenis van roken binnen het laatste jaar of regelmatige consumptie van alcohol (meer dan 3 eenheden/dag)
- Exacerbatie van astma en/of gebruik van astmamedicatie binnen 2 weken voor aanvang van de studiedag
- Gebruik van enig experimenteel medicament binnen 30 dagen voor aanvang van de studiedag.
- Bloeddonatie binnen 60 dagen voor aanvang van de studiedag of bloedverlies meer dan 400 ml binnen 12 weken voor aanvang van de studiedag.
- Voorgeschiedenis van verhoogde bleedingsneiging of abnormale stollings testen.
- Voorgeschiedenis van heparine-geïnduceerde thrombocytopenie
- Voorgeschiedenis van ernstige medicijne-gerelateerde reacties, inclusies overgevoeligheid.
- Niet in staat klinisch stabiel te blijven zonder astmamedicatie in de 2 weken voor aanvang van de studie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Geneesmiddel

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 28-09-2011
Aantal proefpersonen: 28
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: xigris
Generieke naam: Drotrecogin alfa geactiveerd
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-04-2011
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

ID: 22425
Bron: Nationaal Trial Register
Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2011-001543-76-NL
CCMO	NL36336.018.11
OMON	NL-OMON22425

Resultaten

Einddatum onderzoek: 26-11-2012

Totaal aantal deelnemers: 28

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries