

Het effect van koolstof nanopartikels op ontsteking en coagulatie na bronchiale segmentale toediening. Een dosisverhogings studie

Gepubliceerd: 22-12-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

In deze studie willen we de effecten van koolstof nanodeeltjes op de systemische en lokale ontstekingsreactie en stollingsactivatie in kaart brengen.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36310

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Effect van koolstof nanopartikels op ontsteking en coagulatie

Aandoening

- Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
- Luchtweginfecties

Synoniemen aandoening

longinflammatie en stollingsactivatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: financiële bijdrage van de farmaceutische industrie, GlaxoSmithKline

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Coagulatie, Koolstof, Nanopartikels, Ontsteking

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Neutrofiele, eosinofiele en mestcel responsen in bronchoalveolaire lavage vloeistof (BALF) en bloed:

- Totaal aantal leukocyten en celdifferentiaal
- Neutrofiele respons: LTB₄, myeloperoxidase (MPO)
- Eosinofiele respons: eosinophil cationic protein (ECP)
- Mestcel respons: chymase, tryptase

Activatie van cytokine- en chemokine netwerken:

- Proinflammatoire cytokines: TNF-*, IL-5, IL-6, IL-17, VEGF, c-kit ligand,
- Anti-inflammatoire cytokines : IL-10
- CXC chemokines: IL-8, GRO-*, IP-10
- CC chemokines: MCP-1, MIP-1*, MIP-1*

Algemeen: C-reactive Protein

Secundaire uitkomstmaten

Activatie van stolling en fibrinolyse (BALF en/of blood):

- Coagulatie: TAT complexes, F1+2 prothrombin fragment, soluble tissue factor, D-dimers
- Fibrinolyse: PA activity, tPA, PAI-1, PAP complexes
- Antistollings eiwitten: protein C, activated protein C, antithrombin, soluble thrombomodulin

Aminozuur patroonbepaling in exhaled breath condensate

Metabolomic fingerprinting middels Liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Meerdere epidemiologische onderzoeken hebben een sterke associatie aangetoond tussen de blootstelling aan fijnstof in luchtvervuiling en een verhoogde morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van cardiovasculaire en pulmonale aandoeningen. Fijnstof ontstaat m.n. door onvolledige verbranding van brandstof en bestaat uit een complexe mix van verschillende deeltjes met verschillende grootte. Met name de allerkleinste deeltjes (nanopartikels met een grootte < 100nm) worden gezien als mogelijk boosdoeners omdat ze vanwege hun grootte het diepst ingeademd worden. Vooralsnog is er weinig bekend over de specifieke reacties die optreden na inhalatie van deze deeltjes.

Doel van het onderzoek

In deze studie willen we de effecten van koolstof nanodeeltjes op de systemische en lokale ontstekingsreactie en stollingsactivatie in kaart brengen.

Onderzoeksopzet

Dit is een onderzoekergeïnitieerde, gerandomiseerde, gecontroleerde, enkel-blinde dosis-respons studie bij gezonde mannelijke vrijwilligers. De

studie vindt plaats op een dag waarbij 2 keer een bronchoscopie wordt verricht met 6 uur ertussen. Bij de eerste scopie wordt in een subsegment van de long 15 ml fysiologisch zout ingebracht en aan de andere kant in een subsegment 15 ml fysiologisch zout met of zonder koolstof nanopartikels. Na 6 uur wordt de scopie herhaald en wordt in beide geprovoceerde segmenten een bronchialveolaire lavage en een brush verricht.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Segmentele endobronchiale provocatie zal plaatsvinden met fysiologisch zout (placebogroep, n=8), 10 >g koolstof nanopartikels in fysiologisch zout (n=4), 50 >g koolstof nanopartikels in fysiologisch zout (n=4) of 100 >g koolstof nanopartikels in fysiologisch zout (n=8).

Inschatting van belasting en risico

De belasting van de proefpersonen door deelname aan deze studie bestaat uit een bezoek voor de screening en een studiedag. Tijdens de screening wordt de anamnese afgenomen, lichamelijk onderzoek verricht, longfunctie onderzoek gedaan en bloed afgenomen. Tijdens de eigenlijke studiedag worden 2 bronchoscopieën verricht met 6 uur tussenpoos. Voor de bronchoscopie dienen proefpersonen nuchter te blijven. Tijdens de eerste scopie, die ongeveer 5 minuten duurt, wordt fysiologisch zout ingebracht in een longsubsegment en fysiologisch zout met of zonder koolstof nanopartikels in een subsegment van de andere long. Na 6 uur wordt de scopie herhaald en wordt in beide segmenten een bronchoalveolaire lavage en een brush verricht (duur c.a. 10 min). Voor elke bronchoscopie wordt 40ml bloed afgenomen. Op basis van de literatuur en onze eigen ervaring verdragen gezonde proefpersonen een dergelijk onderzoek goed. Hoewel de bronchoscopieën onder lokale verdoving met lidocaïne plaats vinden, kunnen proefpersonen tijdens het onderzoek wat last krijgen van hoesten. Spirometrie wordt voor en na de scopie verricht als veiligheidsparameter. De avond na het onderzoek kan de proefpersoon 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
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)

- * Gezonde mannen in de leeftijd van 18 tot 45 jaar
- * Geen klinisch significante afwijkingen aanwezig tijdens het lichamelijk onderzoek en op basis van hematologisch en biochemisch laboratoriumonderzoek
- * FEV1 is meer dan 80% van de voorspelde waarde
- * Niet-rokend sinds tenminste 1 jaar en minder dan 10 pakjaren

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Voorgeschiedenis van een relevante aandoening
- * Roken binnen 12 maanden voorafgaand aan de start van de studie of een regelmatige alcohol consumptie van meer dan 3 eenheden per dag
- * 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 bloedverlies groter dan 400ml binnen 12 weken

* Voorgeschiedenis van ernstige medicatie-gerelateerde reacties inclusief overgevoeligheid

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Enkelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-01-2012
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2011
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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL35297.018.11