

De rol van corticosteroiden op de coagulatie en inflammatie bij astma:

Gepubliceerd: 01-09-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Primaire doel:- Het effect van een stootkuur prednison in tabletvorm van 10 dagen te onderzoeken op stollingsactivatie van patiënten met licht-matig en ernstig astma en gezonde controles. Secundaire doelen:- Te onderzoeken wat het verschil is in...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Luchtwegaandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36375

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ROCOCO

Aandoening

- Luchtwegaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

corticosteroid geïnduceerde hypercoagulabiliteit in astma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: collectebusfondsen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: astma, coagulatie, corticosteroiden, inflammatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

TATc en PAPc in het bloed.

Secundaire uitkomstmaten

Coagulatietesten en inflammatoire parameters gemeten in het geïnduceerde sputum en het bloed.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Astma is een chronische aandoening van de luchtwegen, gekenmerkt door aanvalsgewijze kortademigheid met hoesten en piepende ademhaling. Deze klachten gaan samen met een ontstekingsproces in de luchtwegwand en verhoogde gevoeligheid van de luchtwegen voor prikkels. De meeste patiënten hebben een lichte vorm van astma die goed onder controle kan worden gehouden met inhalatiecorticosteroïden en bronchusverwijders. Een klein percentage heeft echter een ernstige vorm en is afhankelijk van tabletten met corticosteroïden.

Ontstekingsreacties in het lichaam gaan hand in hand met activatie van het stollingssysteem, en ook bij astma zijn er steeds meer aanwijzingen dat er een interactie bestaat tussen inflammatie en stollingsactiviteit. Niet alleen leidt astmatische inflammatie tot verhoogde stollingsactivatie, maar stollingsprocessen op hun beurt intensiveren ook het inflammatoire proces in de luchtwegen wat vooral bij patiënten met ernstig astma van belang kan zijn. De interactie tussen inflammatie en stolling laat de stollingsbalans doorslaan naar een verhoogde stolbaarheid van het bloed. Deze verstoring van de balans komt zowel door toegenomen trombine productie, als door remming van de afbraak van fibrine. Daarnaast zijn er sterke aanwijzingen dat een verhoogde corticosteroïdspiegel in het bloed het stollingsproces nog verder verstoort. Dit zou kunnen betekenen dat geactiveerde stollingsprocessen ertoe bijdragen dat sommige patiënten met astma minder goed reageren op standaard behandeling met inhalatiesteroïden, en dat vooral patiënten met ernstig astma die frequent of continu orale corticosteroïden gebruiken een groter risico hebben op trombo-embolische complicaties.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

- Het effect van een stootkuur prednison in tabletvorm van 10 dagen te onderzoeken op stollingsactivatie van patiënten met licht-matig en ernstig astma en gezonde controles.

Secondaire doelen:

- Te onderzoeken wat het verschil is in stollings en fibrinolytische activatie in bloed en sputum bij patiënten met licht-matig en ernstig astma te vergelijken met die van gezonde controles.
- Te onderzoeken of er een verband is tussen de mate van stollingsactivatie en de ernst van de astma.
- Het verschil aantonen tussen de effecten van astma en prednison op de stollingsactivatie.

Onderzoeksopzet

Studie 1:

Cross-sectioneel onderzoek waarbij stollingsactivatie in bloed en sputum vergeleken wordt tussen drie groepen van 30 personen: patiënten met licht-matig astma, patiënten met ernstig astma, en gezonde controles.

Studie 2:

Een gerandomiseerde, placebo gecontroleerde, dubbel-blinde, parallelle interventie met orale corticosteroiden (0,5 mg/kg gedurende 10 dagen) bij dezelfde groepen als genoemd onder studie 1.

Deelnemers aan het onderzoek bezoeken 3 keer het laboratorium gedurende een periode van 2 weken. (dag -1, 1, 11).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten krijgen prednison 0,5 mg/kg of een placebo gedurende 10 dagen

Inschatting van belasting en risico

Voor patiënten met ernstig astma zijn er geen andere therapeutisch opties behalve chronische systemische behandeling met corticosteroiden. Deze corticosteroiden zijn geassocieerd met ernstige bijwerkingen bij langdurig gebruik. Pilot data van onze onderzoek groep laten een verhoogd risico zien op longembolie bij deze groep patiënten. Deze studie zal verder onderzoeken wat het effect van prednison is op de hemostase en interactie met de inflammatie. Bijwerkingen van corticosteroid gebruik zijn verder goed gedocumenteerd en niet aanwezig zijn bij het kortdurende gebruik zoals beoogd in deze studie.

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)

Alle proefpersonen:

- Leeftijd 18-75 jaar
- Niet rokend of meer dan 12 maanden gestopt met roken en 10 of minder pakjaren gerookt
- De mogelijkheid hebben om schriftelijk ondertekende toestemming voor het onderzoek te geven;

Gezonde proefpersonen:

- Uitgangswaarden FEV1 >80% van voorspeld
- Negatieve methacholine provocatietest (PC20>8mg/ml)
- Steroïd naïef

- Geen allergie op basis van huidprik test of specifiek IgE
- Geen pulmonologische voorgeschiedenis of andere relevante ziekten. ;Alle astmapatiënten:
- Alle patiënten hebben een vooraf bewezen variabele luchtwegobstructie in de afgelopen 5 jaar, gedocumenteerd volgens een van de volgende criteria:
 - Reversibiliteit in FEV1 van $\geq 9\%$ van voorspeld na 4 inhalaties met salbutamol 100µg dosisaerosol toegediend met een voorzetkamer.
 - Een gemiddelde diurne variatie in Peakflow (PEF) $\geq 15\%$ (hoogste PEF - laagste PEF) per gemiddelde PEF op ≥ 4 days per week tijdens minimaal 2 weken.
 - Een toename van FEV1 van ≥ 400 mL na een stootkuur prednison van 0,5mg/kg/dag gedurende 14 dagen.
 - Een provocatie concentratie die leidt tot een daling van 20% in FEV1 met histamine of metacholine $< 8\text{mg/mL}$.
- Klinisch stabiel, voor patiënten met licht/matig astma betekend dit geen exacerbaties in de afgelopen 8 weken voor aanvang van de studie.
- Geen andere relevante afwijkingen in de voorgeschiedenis of bij het lichamelijk onderzoek.
- Het gebruik van kort- en langwerkende Beta2-agonisten, leucotriëne receptor antagonisten, kort- en langwerkende anticholinergica zijn toegestaan voor aanvang van en tijdens de studie, mits de dossi niet veranderd tijdens de studie.;Lichte/matig astmatische patiënten:
 - Uitgangswaarden FEV1 $> 70\%$ van voorspeld
 - Lage tot matige dosering inhalatiecorticosteroiden (ICS) (fluticason ≤ 500 µg/dag of equivalente medicatie);Ernstige astmatische patiënten:
 - Ernstig astma gedefinieerd volgens de recent gepubliceerde consensus criteria van de Innovative Medicine Initiative (IMI) (EHD Bel et al. Thorax 2010 Epub online)
 - Hoge- en ultrahoge dosering ICS (Fluticasone ≥ 1000 µg/dag of equivalente medicatie).
 - Stabiele dosering van inhalatie corticosteroiden gedurende de 4 weken voor en tijdens de studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria voor alle proefpersoongroepen:

- Zwangeren of vrouwen die borstvoeding geven of een positieve zwangerschapstest in de urine hebben.
- Deelname aan een klinisch geneesmiddelen onderzoek in de voorafgaande 30 dagen.
- Gebruik van heparine of LMWH, aspirine of coumarine preparaten.
- Gebruik van omalizumab tijdens de afgelopen 6 maanden voor randomisatie.
- Gebruik van orale corticosteroiden tijdens de afgelopen 8 weken voor randomisatie.
- Rokend of gebruik van tabaksproducten, of voorheen gerookt met een pack year van 10 jaar of meer.
- Algemene contraindicaties voor het gebruik van corticosteroid gebruik, zoals een bekende diagnose van maagzweren, osteoporose, psychose, infectie, diabetes en hypertensie, of symptomen en uitingen van een van bovenstaande diagnoses.
- Huidige ziekte of verminderde conditie die kunnen interfereren met de studie, of waarbij de behandeling zou kunnen interfereren met de studie of die volgens de onderzoeker een onacceptabel risico brengen voor de patiënt.

- Onmogelijkheid of -bereidheid om met de studie mee te willen of kunnen werken.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	27-02-2012
Aantal proefpersonen:	90
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Prednison
Generieke naam:	Prednisolon
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-09-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2011

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2013
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	EUCTR2010-023931-40-NL
CCMO	NL34709.018.11
Ander register	NTR in aanvraag