

Gerichte behandeling van virus-geïnduceerde astma exacerbaties

Gepubliceerd: 21-04-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Met dit project willen wij bepalen of behandeling met anti-IL-5 (mepolizumab) effectief is tegen virus-geïnduceerde exacerbaties bij allergische astmapatiënten. Specifieke onderzoeksvragen: Wat is het effect van IL-5 neutralisatie op: 1) de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Allergische aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36480

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Mepolizumab en virus geïnduceerde astma exacerbaties

Aandoening

- Allergische aandoeningen
- Virale infectieziekten
- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

astma, virus geïnduceerde astma exacerbaties

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: GlaxoSmithKline, GSK en astmafonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: astma, interleukine-5, ontsteking, virus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Longfunctie, bepaald door het verschil in pre-bronchodilatoire FEV1 tussen gemeten op dag 70 en 77 (1 dag voor en 6 dagen na de infectie met RV16).

Secundaire uitkomstmaten

Verkoudheidssymptomen en astma symptomen worden bijgehouden, net als overige longfunctieparameters (PEF en FVC). In de nasale uitstrijkjes en bronchiale brushes zal door middel van kwantitatieve PCR de virale load bepaald worden.

Aanvullend zullen wij kijken naar cel aantallen en fenotype van ontstekingscellen in BALF en bloed en productie van ontstekingsmediatoren in BALF en bloed.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Virus-geïnduceerde exacerbaties en de overdreven ontstekingsreactie die daarmee gepaard gaat, behoren tot de belangrijkste complicaties bij astmapatiënten, maar de onderliggende mechanismen die tot deze exacerbaties leiden zijn nauwelijks bekend. Recentelijk is gevonden dat neutralisatie van interleukine-5 (IL-5) ervoor zorgt dat astmapatiënten met een eosinofiele ontsteking langer vrij van exacerbaties blijven, terwijl de astmaklachten nauwelijks beïnvloed worden. Aangezien virale infecties bij astmapatiënten geassocieerd worden met een verminderde Th1 cytokine productie en een verhoogde Th2 cytokine productie in vergelijking met gezonde vrijwilligers, veronderstellen wij dat het Th2 cytokine IL-5 ervoor zorgt dat de specifieke afweer tegen virussen geremd wordt.

Doel van het onderzoek

Met dit project willen wij bepalen of behandeling met anti-IL-5 (mepolizumab) effectief is tegen virus-geïnduceerde exacerbaties bij allergische astmapatiënten.

Specifieke onderzoeksvragen

Wat is het effect van IL-5 neutralisatie op:

- 1) de ontstekingsreactie (T cel responsen, eosinofiel en neutrofiel aantallen en productie van ontstekingsmediatoren) tijdens virale luchtweginfecties bij allergische astmapatiënten?
- 2) de astmasymptomen tijdens virus-geïnduceerde astma exacerbaties?

Onderzoeksopzet

Om te bepalen of mepolizumab een direct effect heeft op virus-geïnduceerde astma exacerbaties, zullen wij een dubbel-blinde gerandomiseerde studie uitvoeren. Licht tot matig ernstige, allergische astmapatiënten krijgen driemaal per infuus mepolizumab of placebo toegediend (dag 0, 28 en 56). Twee weken na de laatste behandeling zullen de beide groepen (14 per groep) worden geïnfecteerd met rhinovirus type 16 (RV16). Een dag voor en 6 dagen na de infectie zullen de proefpersonen een bronchoscope ondergaan, waarbij bronchoalveolaire lavage vloeistof (BALF) en vier epitheel brushes zullen worden afgenomen. Aanvullend zal een longfunctietest (FEV1 en PC20histmanine) worden uitgevoerd op dag 4 na virale infectie. Ongeveer 6 weken na toediening van RV16 wordt er bloed afgenomen om de infectie te bevestigen op basis van neutraliserende antilichamen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten ontvangen door middel van randomisatie 3 maal een infuus met mepolizumab of placebo (op dag 0, 28 en 56). Alle patiënten zullen geïnfecteerd worden met RV16 2 weken na de laatste behandeling met mepolizumab of placebo.

Inschatting van belasting en risico

Voor dit onderzoek wordt naast een anamnese gesprek en een lichamelijk onderzoek ook een longfunctietest uitgevoerd. Verder wordt er bloed afgenomen en krijgen de patiënten een infuus toegediend. Geen van deze handelingen zal als erg belastend worden ervaren. De bronchoscope, waarbij bronchoalveolaire lavage vloeistof en brushes worden afgenomen, is een invasieve behandeling die - ondanks de verdoving met lidocaine - een onaangenaam gevoel kan geven en die aanleiding kan geven tot een droge hoest en pijn bij de neus. Bij het borstelen van de luchtwegwand kan een oppervlakkige bloeding ontstaan die in het algemeen snel stelpt. De hele handeling duurt circa 15 minuten.

Experimentele infectie met RV16 zal aanleiding geven tot verkoudheidsklachten,

mogelijk in mindere mate bij de groep die behandeld is met mepolizumab. RV16 infectie kan leiden tot tijdelijke verergering van de astmaklachten. Het protocol voor experimentele RV16 infecties is een gestandaardiseerde methode om infecties bij gezonde mensen en astma- en COPD patiënten te bestuderen. In vergelijking met andere rhinovirussen veroorzaakt RV16 milde verkoudheidsklachten. Rhinovirussen zijn endemisch en veroorzaken van nature verkoudheidsklachten. Tot dusverre zijn er geen bijwerkingen beschreven na toediening van RV16 aan gezonde mensen, astma- en COPD patiënten. De verkoudheidsklachten zullen als onaangenaam ervaren worden en enkele dagen (tot maximaal een week) aanhouden.

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)

Leeftijd tussen 18 - 50 jaar

Intermitterende tot mild persisterende astmapatiënten (volgens GINA criteria)

Niet-rokers of mensen die meer dan 12 maanden geleden gestopt zijn met roken (minder dan 5 pack years)

Klinisch stabiele patiënten, die in de 6 weken voorafgaand aan de studie geen exacerbaties hebben gehad

Patiënten die nooit corticosteroiden hebben gebruikt of die het momenteel niet gebruiken en het in de 2 weken voorafgaand aan de studie niet gebruikt hebben

Basis FEV1 ten minste 80% van voorspelde

PC20histamine < 9.8 mg/ml

Positieve skin prick test voor tenminste 1 van 12 veelvoorkomende allergenen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Matig tot ernstig astma (volgens de GINA guidelines)

Patiënten die 6 maanden voorafgaand aan het onderzoek een exacerbatie hebben doorgemaakt (indicatie op basis van orale steroiden of antibiotica)

Circulerende antilichamen tegen rhinovirus type 16 (titer > 4)

Rokers of ex-rokers (< 12 maanden of > 6 pack years)

Vrouwen die zwanger zijn, bortsvoeding geven of een positieve zwangerschapstest hebben bij bezoek 1

Patiënten die in het dagelijks leven in contact komen met jonge kinderen (< 2 jaar), zowel professioneel als in familiekring

Deelname aan een andere klinische geneesmiddelenstudie in de voorafgaande 3 maanden

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 24-02-2012
Aantal proefpersonen: 48
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Mepolizumab
Generieke naam: Mepolizumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-04-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-11-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-07-2014
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	EUCTR2011-000586-12-NL
CCMO	NL35271.018.11
Ander register	NTR in aanvraag