

Kunnen HDL Infusions atherosclerose regressie aanzienlijk versnellen? Een Fase II Multi-Center, Dubbel Geblindeerd, Oplopende Dosering, Placebo Gecontroleerd, Dose-Finding Studie van CER-001 of Placebo in Patiënten met Acut Coronair Syndroom

Gepubliceerd: 28-04-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Het bepalen van de gevolgen van het zes keer intraveneus toedienen van 3, 6 of 12 mg/kg van CER-001 of placebo, toegediend met intervallen van een week, op het atherosclerotisch plaquevolume, gemeten met coronair IVUS.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38390

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CHI SQUARE

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

Synoniemen aandoening

Acut Coronair Syndroom, Hartaanval

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Cerenis Therapeutics SA
Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ACS, HDL, IVUS

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt voor deze studie is de absolute verandering in Total Plaque Volume (TPV) in segment van 30 millimeter van de doelarterie bepaald met behulp van driedimensionale (3D) IVUS.

Secundaire uitkomstmaten

Als secundaire uitkomstmaten voor atherosclerose zullen het percentage verandering in plaquevolume en de verandering in percentage atheroma volume in het doelsegment van 30 mm worden gehanteerd. Het percentage van verandering in plaquevolume zal worden berekend door de absolute verandering te delen door het volume op de baseline, vermenigvuldigd met 100. Het percentage (obstructief) atheromavolume zal worden berekend door het plaquevolume te delen door het elastisch extern membraan (EEM) volume, vermenigvuldigd met 100.

Als secundaire uitkomstmaten voor atherosclerose zal tevens de verandering in het totale arterie volume in het doelsegment van 30 mm worden bepaald. Ook wordt in anatomisch vergelijkbare 5 mm segmenten gecentreerd rond de met behulp van 3D IVUS bepaalde posities met de kleinste en de grootste plaque op baseline, de veranderingen in plaque, lumen en totaal arterie volume vanaf de

baseline tot de vervolgonderzoeken bepaald.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cardiovasculaire ziekten blijven het belangrijkste probleem voor de gezondheidszorg in ontwikkelde landen, en worden steeds belangrijker in ontwikkelingslanden. Een aantal chronische therapieën zijn beschikbaar voor risicobeheersing op lange termijn. Korte termijn therapieën voor patiënten met een acute aandoening, zoals een episode van acuut coronair syndroom (ACS), richten zich op reperfusie en verwijdering van trombus. Echter de meeste daarna volgende aandoeningen worden veroorzaakt door de ruptuur van atherosclerotische plaques op een andere plaats. Er zijn geen goedgekeurde therapieën die snel het probleem van instabiele en ontstoken plaque in het gehele coronair vasculairsysteem kunnen reduceren. HDL heeft diverse eigenschappen die tot atherosclerotische plaquestabilisatie kunnen leiden, zoals het snel verwijderen van grote hoeveelheden cholesterol uit het vaatstelsel, verbetering van de endotheelfunctie, bescherming tegen oxidatieve beschadiging en vermindering van ontsteking. Deze studie beoogt het bepalen van de effecten van CER-001, een op ApoA-1 gebaseerd HDL mimeticum, op de indices van atherosclerotisch plaqueprogressie en regressie, bepaald door intravasculair ultrasound (IVUS) metingen in patiënten met ACS.

Doel van het onderzoek

Het bepalen van de gevolgen van het zes keer intraveneus toedienen van 3, 6 of 12 mg/kg van CER-001 of placebo, toegediend met intervallen van een week, op het atherosclerotisch plaquevolume, gemeten met coronair IVUS.

Onderzoekopzet

Patiënten met symptomen van ACS komen in aanmerking om te worden gescreend voor deze studie. Bij de baseline hartcatheterisatie moeten de patiënten een adequate IVUS evaluatie van één doelarterie krijgen, welke niet beïnvloed is door een eerdere of actuele PCI. Bovendien moet het proximale vier centimeter deel van de doelarterie een stenosediameter hebben tussen 0 en 50% , gemeten middels visuele inschatting op angiografie, moet de referentiediameter * 2.5 mm zijn en vrij van angiografische vullingsdefecten die een trombus suggereren. Zodra de baseline IVUS is geëvalueerd door het IVUS Core Laboratory op algehele kwaliteit, op de aanwezigheid van een bruikbare doelarterie en op afwezigheid van technische factoren die een betrouwbare uitlezing van de IVUS beelden beletten, wordt de patiënt gerandomiseerd om een intraveneus infuus te ontvangen, gedurende één uur, van placebo of één van de drie doses CER-001 (3,

6, 12 mg/kg). Gerandomiseerde patiënten komen terug in wekelijkse intervallen (m.a.w. iedere 7 tot 11 dagen) voor 5 aanvullende infusen. Het laboratoriumonderzoek aan het einde van de behandeling zal gebeuren één week (5 tot 9 dagen) na het laatste infuus. Een vervolgbezoek is gepland ongeveer 6 maanden (+/- 2 weken) na het laatste infuus om monsters te verzamelen voor Anti-ApoA1 antilichaambepaling en lipiden onderzoek en om te controleren op de MACE eindpunten. De totale studieduur, vanaf randomisatie tot de follow-up IVUS voor een patiënt die de studie heeft afgerond, zal daarom variëren van 7 tot 8 maanden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Primaire studie uitkomstmaten/eindpunten van de studie Het primaire eindpunt voor deze studie is de absolute verandering in Total Plaque Volume (TPV) in segment van 30 millimeter van de doelarterie bepaald met behulp van driedimensionale (3D) IVUS.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten die worden opgenomen in de studie ondergaan een tweede hartcatheterisatie met coronair angiografie ongeveer 8-10 weken na de eerste hartcatheterisatie en zullen daarom bloot staan aan de risico's ten gevolge van de tweede catheterisatieprocedure. Hartcatheterisatie is een veelvoorkomende medische procedure die zelden ernstige problemen veroorzaakt. Echter, complicaties kunnen zijn :

- * Bloedingen, infectie en pijn op de catheterinsteekplaats.
- * Beschadiging van de bloedvaten. De catheter kan zelden door schuren of duwen tijdens het inbrengen een dissectie in een bloedvat veroorzaken.
- * Een allergische reactie tegen contract vloeistof.

Andere, minder vaak optredende complicaties van de procedure zijn :

- * Aritmieën (onregelmatige hartslag). Deze verdwijnen vaak spontaan, maar behandeling kan noodzakelijk zijn indien het aanhoudt.
- * Beschadiging van de nieren als gevolg van het gebruik van contrast vloeistof .
- * Bloedstolsels die een beroerte, hartaanval of andere ernstige problemen kunnen veroorzaken.
- * Lage bloeddruk.
- * Opeenhoping van bloed of vloeistof in het hartzakje. Deze vloeistof kan het goed functioneren van het hart belemmeren.

Patiënten zullen 6 infusen van CER-001 (3, 6 of 12 mg/kg) of placebo ontvangen gedurende de studie. In studies met eenmalige toediening van CER-001 tot 45 mg/kg werden zelden milde en zelflimiterende bijwerkingen waargenomen. Geen bijwerkingen op lever, nier of rode bloedcellen werden waargenomen in mensen. Echter, in toxicologische studies werden deze effecten wel gezien in dieren die hogere doses kregen (50 mg/kg en hoger gedoseerd elke 2e dag gedurende 4 weken). Levertoxiciteit is waargenomen tijdens gebruik van andere HDL-mimetica in mensen. Geringe bijwerkingen zoals hoofdpijn, misselijkheid, braken, buikpijn of reactie op de injectieplaats kunnen redelijkerwijs verwacht worden.

Patiënten in deze studie zullen behandeld kunnen worden met alle noodzakelijke medicatie voor nieuwe of bestaande ziekten, inclusief hun voor deze studie kwalificerende episode van ACS, en om hun gezondheid en welzijn te houden. Patiënten die met placebo worden behandeld (25% kans) zullen geen additioneel voordeel hebben, echter degenen die behandeld worden met het actieve medicijn (75% kans) zullen naar verwachting therapeutisch voordeel hebben van het verwijderen van cholesterol uit de perifere weefsels inclusief het vaatstelsel. Het verwachte effect van de behandeling varieert van afname in totale plaquevolume van 4 mm³ (3 mg/kg) tot 7 mm³ (12 mg/kg) bovenop dat wordt waargenomen in met placebo behandelde patiënten die post-ACS standaardbehandeling ontvangen.

Contactpersonen

Publiek

Cerenis Therapeutics SA

265, rue de la Découverte Bat A
31670 Labège
FR

Wetenschappelijk

Cerenis Therapeutics SA

265, rue de la Découverte Bat A
31670 Labège
FR

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)

Mannen of vrouwen tot en met 80 jaar oud, met acute pijn op de borst en een diagnose van myocardinfarct met of zonder ST segment elevatie of met instabiel angina pectoris, klinisch geïndiceerde coronairangiografie, bewijs van coronairlijden, en een geschikte doel coronair arterie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Personen die meer dan 160 kg wegen, ongecontroleerde diabetes hebben, met triglyceridegehalte hoger dan 500 mg/dl, met een baseline IVUS van ongeschikte kwaliteit, personen voor wie CABG is gepland, die haemodynamisch- of klinisch instabiel zijn, en met een ejectiefractie van minder dan 35%.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	27-09-2011
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Not Yet Available
Generieke naam:	Recombinant Human Apolipoprotein A-1/Phospholipids Complex

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-04-2012
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2012
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	EUCTR2010-023611-34-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01201837
CCMO	NL35626.018.11