

In vivo effect van C1-esterase inhibitor op inflammatie tijdens humane endotoxemie - VECTOR II studie

Gepubliceerd: 19-03-2013 Laatst bijgewerkt: 24-04-2024

Het primaire doel van deze studie is het effect te onderzoeken van intraveneuse toediening van C1 INH op cellulaire respons na endotoxemie, vooraf gegaan door C1 INH of placebo, bij gezonde vrijwilligers. De secundaire doelen zijn:- het effect van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39199

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

VECTOR-II studie

Aandoening

- Immuunstoornissen NEG

Synoniemen aandoening

Systemic inflammation, teveel activatie van het afweersysteem

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Stichting Sanquin Bloedproducten, divisie plasmaproducten; Postbus 9190, 1006 AD, Amsterdam, The Netherlands

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: C1-esterase inhibitor, Cytokines, Inflammatie, Neutrofielen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire studie eindpunt is fenotype van circulerende neutrofielen na LPS in af- en aanwezigheid van C1 INH suppletie.

Secundaire uitkomstmaten

- Concentratie van circulerende cytokines na LPS in af- en aanwezigheid van C1 INH suppletie
- Er wordt gekeken naar een mogelijk effect van C1-INH op de circulatoire en post-mitotische pool passage tijd van neutrofielen in het bloed.
- Farmacokinetische en farmacodynamische uitkomsten worden verzameld met oog op het anti-inflammatoire effect van C1 INH.
- Het effect van C1 INH op neutrofielfenotype en -functie wordt onderzocht.
- C1 INH concentratie en activatie alsmede anaphylatoxine concentraties zullen worden gemeten en vergeleken met baseline waarden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

C1-esterase inhibitor (C1 INH) is een belangrijke inactivator van zowel het complement als contact systeem. C1 INH is een acuut fase eiwit, dat normaliter wordt geproduceerd tijdens inflammatie door verschillende lichaamscellen. C1 INH suppletie heeft aangetoond dat het de activatie van complement en contact systeem remt en zodoende oedeemvorming en uittreding van neutrofielen naar het weefsel tegengaat. Diermodellen hebben aangetoond dat C1 INH de overleving bevordert indien het gegeven wordt kort voor of na de inductie van een ernstige sepsis of chirurgisch letsel, maar het onderliggende mechanisme is onbekend. In

vitro heeft C1 INH een direct inhiberend effect op de functie van neutrofielen. Neutrofielen spelen een zeer belangrijke rol in de afweer tegen ziektekiemen, en remming van de immuunresponse door C1 INH is mogelijk gebaseerd op inhibitie van deze cellen.

Een eerdere studie van ons laboratorium heeft laten zien dat toediening van C1 INH , tijdens een humaan experimenteel endotoxine model, een effect heeft op de humorale respons door de concentratie circulerende pro-inflammatoire cytokines significant te reduceren (Dorresteyn et al, Crit Med Care, Jan 2011).

In deze studie dienen we eerst de C1 INH toe alvorens de LPS toe te dienen. Wij verwachten nu ook effect op de cellulaire respons als gevolg van systemische inflammatie te zien.

We hopen door deze gerandomiseerde pilot studie inzicht te krijgen op de pathofysiologie van de cellulaire respons die het gevolg is van LPS injectie bij patiënten behandeld met en zonder C1-INH.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is het effect te onderzoeken van intraveneuze toediening van C1 INH op cellulaire respons na endotoxemie, vooraf gegaan door C1 INH of placebo, bij gezonde vrijwilligers.

De secundaire doelen zijn:

- het effect van C1 INH toediening voor LPS injectie op de release van pro- en anti-inflammatoire cytokines onderzoeken
- het effect van C1 INH toediening op de redistributie van neutrofielen gedurende endotoxemie in een humaan model onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Dubbel-blind placebo-gecontroleerd gerandomiseerde interventie pilot studie bij gezonde vrijwilligers gedurende experimentele endotoxemie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Totaal 20 deelnemers worden met behulp van randomisatie in twee groepen verdeeld met een 1:1 ratio. De ene groep krijgt C1 INH toegediend (n=10), de ander groep placebo (n=10). Alle deelnemers krijgen hierna LPS toegediend. Gezonde vrijwilligers krijgen 100 U/kg U C1 INH of placebo intraveneus toegediend een half uur voor inductie van endotoxemie. Endotoxemie wordt verkregen door injectie van LPS afkomstig van E.coli O:113 (2 ng/kg iv in 1 minuut). Voor LPS injectie vindt prehydratie plaats middels infusie van 1.5L 2.5% glucose/0.45%zout in 1 uur. 3 tot 11 dagen (tijds punt verschilt per deelnemer) voor het daadwerkelijke endotoxine experiment, krijgt de vrijwilliger in totaal 1g gedeutereerd glucose per kilogram lichaamsgewicht oraal toegediend. Dit gebeurt in 12 doses over een periode van 6 uur.

Inschatting van belasting en risico

Een screening (anamnese) en lichamelijk onderzoek zijn een vast onderdeel in de screeningsfase van deze studie.

Gedurende het endotoxine experiment zullen de deelnemers worden opgenomen op de research afdeling van de Intensive Care van het Radboud UMC in Nijmegen. De deelnemers worden het gehele experiment gemonitord. Een arterie lijn (onder locale verdoving) en een infuus worden geplaatst. Deelname aan deze studie gaat gepaard met enig ongemak, aangezien LPS griep-achtige verschijnselen induceert gedurende ongeveer 4-6 uur.

Dit model van systemische inflammatie wordt al vele jaren wereldwijd uitgevoerd. Endotoxine toediening is veilig gebleken en er zijn geen lange termijn effecten beschreven. In het Radboud UMC zijn hebben al meer dan 350 vrijwilligers LPS ontvangen. Er is dus ruim voldoende ervaring met dit model in dit ziekenhuis.

Toediening van C1 INH is veilig gebleken in hoge concentraties. C1 INH is een normaal bestanddeel van het menselijk bloed. Bijwerkingen van C1 INH toediening kunnen zijn: reactie op de injectieplaats (bv uitslag), allergische of anafylactoïde reacties. Deze bijwerkingen komen echter zelden ($>1/10.000$ en $<1/1000$) voor.

Voor de DNA 2H verrijking moeten de deelnemers 1 g per kilogram gedeutereerd glucose drinken (opgelost in water in een concentratie van 0.4mg/l), in 12 kleine porties gedurende 6 uur. Dit is 3 tot 11 dagen (tijdstippen verschillen per deelnemer) voor het daadwerkelijke endotoxine experiment. Intake van gedeutereerd glucose is al veel vaker gedaan, ook hiervan zijn geen bijwerkingen bekend.

Per LPS-experiment zal ongeveer 350 ml bloed worden afgenomen.

.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Groteplein 10
Nijmegen 6525HB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Groteplein 10
Nijmegen 6525HB
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 ≥ 18 en ≤ 35 jaar
Man
Gezond (geen relevante voorgeschiedenis, geen medicatiegebruik)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Gebruik van medicatie
Congenitale of verworven C1 inhibitor deficientie
Immuun deficientie
Chronische inflammatoire aandoeningen
Roken
Voorgeschiedenis van een allergische reactie op bloedproducten
Voorgeschiedenis, tekenen of symptomen van cardiovasculaire aandoeningen
(Familie)geschiedenis van cerebrovasculaire aandoeningen onder de leeftijd van 65 jaar
Eerdere vagale collaps
Hypertensie (gedefinieerd als RR systolisch > 160 of RR diastolisch > 90)

Hypotensie (gedefineerd als RR systolisch < 100 of RR diastolisch < 50)
Nier insufficiëntie (gedefineerd als plasma creatinine > 120 µmol/l)
Lever enzym afwijkingen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-03-2013
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cetor
Generieke naam:	C1-esterase inhibitor
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-09-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2011-002222-46-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01766414
CCMO	NL36688.091.13