

Lokale afgifte van CER-001 in gevorderde plaques

Conceptueel bewijs voor apoA-1 als initiator van omgekeerd cholesteroltransport

Gepubliceerd: 23-06-2014 Laatste bijgewerkt: 19-03-2025

Primaire doel: 1. Aantonen dat ⁸⁹Zr-CER-001 aankomt in atherosclerotische plaques van patiënten met PET-imaging
Secundaire doelen: 2. Onderzoeken of de hoeveelheid ⁸⁹Zr-CER-001 die aankomt in de plaque correspondeert met de ernst van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON40758

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LOCATION

Aandoening

- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

aderverkalking, atherosclerose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Atherosclerose, Beeldvorming, CER-001, HDL

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de 89Zr-CER-001 opname in de plaque gedurende een tijdsperiode, uitgedrukt als de Standardized Uptake Value (SUV), met behulp van PET-imaging.

Secundaire uitkomstmaten

Verdere kwantificatie van CER-001 opname in de plaque:

- 89Zr-CER-001 opname in de plaque gedurende een tijdperiode, uitgedrukt als de Target to Background Ratio (TBR), met behulp van PET-imaging
- Het verschil tussen SUV en TBR op plaque-niveau en het verschil van SUV en TBR op gezonde vaatwand, met behulp van PET-imaging

De relatie tussen CER-001 opname en plaque karakteristieken

- De relatie tussen SUV en TBR van de plaque op de PET en structurele plaque afmetingen op MRI (bijv. normalized wall index, vessell wall area)
- De relatie tussen SUV en TBR van de plaque en plaque permabiliteit op DCE-MRI (bijv. Ktrans)

De relatie tussen CER-001 opname in de plaque met behulp van PET-imaging en de

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Atherosclerose wordt tegenwoordig gezien als een chronisch inflammatoire ziekte waarin macrofagen een belangrijke rol spelen door het opnemen van geoxideerd low-density-lipoproteïne (LDL). De opeenhoping en apoptose van deze lipiden geladen macrofagen leidt tot de formatie van een necrotische kern en uiteindelijk een kwetsbare plaque.

Cholesterol efflux uit lipiden geladen macrofagen is een belangrijk mechanisme dat atherosclerose tegen gaat. In dit proces van omgekeerd cholesteroltransport wordt cholesterol door apolipoproteïne (apo)A-1 en high-density-lipoproteïne (HDL) deeltjes verwijderd uit perifere cellen. Gezien uit eerder onderzoek is gebleken dat apoA-1 de efflux van macrofagen in vitro stimuleert, kan worden aangenomen dat apoA-1 ook cholesterol efflux uit macrofagen in de aangedane vaatwand in vivo stimuleert, als het bij plaque macrofagen aankomt.

De radioactieve isotoop Zirconium-89 (⁸⁹Zr) heeft zich bewezen als gouden standaard bij het gebruik van PET-imaging van antilichamen. De ervaring hiermee in de oncologie en het feit dat ⁸⁹Zr-labeling voldoet aan GMP-eisen maakt dit een geschikte kandidaat voor het aantonen van lokale afgifte van apoA-1/HDL in gevorderde atherosclerotische plaques in mensen met niet-invasieve beeldvormende technieken. In dit onderzoek willen we aantonen dat exogeen geïnfundeerd apoA-1 (CER-001) aankomt in gevorderde atherosclerotische plaques in patiënten, waarmee met hoge waarschijnlijkheid het bewijs wordt geleverd voor de efflux van cholesterol uit macrofagen naar het apoA-1-HDL complex.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

1. Aantonen dat ⁸⁹Zr-CER-001 aankomt in atherosclerotische plaques van patiënten met PET-imaging

Secundaire doelen:

2. Onderzoeken of de hoeveelheid ⁸⁹Zr-CER-001 die aankomt in de plaque correspondeert met de ernst van de atherosclerotische laesie
3. Onderzoeken of de hoeveelheid ⁸⁹Zr-CER-001 die aankomt in de plaque correspondeert met de permeabiliteit van de plaque
4. Onderzoeken of de hoeveelheid ⁸⁹Zr-CER-001 die aankomt in de plaque correspondeert met de cholesterol efflux capaciteit

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een observationele studie die wordt uitgevoerd in één centrum. Bij patiënten met een ernstig verhoogd risico op hart- en vaatziekten en tekenen van de aanwezigheid van atherosclerotische laesies in de aorta ascendens of de carotiden (op echo en/of MRI) zal een (DCE-)MRI vervaardigd worden. Vervolgens zal ⁸⁹Zr-gelabeld CER-001 (3 mg/kg; 18 Mbq) intraveneus worden toegediend, waarna na 10 minuten een lage-dosis PET-CT van de aorta en de carotiden zal worden uitgevoerd. Deze zal worden herhaald na 24- en 72 uur.

Inschatting van belasting en risico

De resultaten van dit onderzoek vergroten onze kennis over de rol die CER-001 kan spelen om atherosclerose tegen te gaan: als CER-001 de atherosclerotische plaques penetreert, kan met hoge waarschijnlijkheid worden gesteld dat CER-001 efflux van cholesterol stimuleert uit lipiden geladen macrofagen in de atherosclerotische laesies. Patiënten hebben geen direct voordeel, hoewel de resultaten van dit onderzoek de mogelijkheid vergroot tot klinische ontwikkeling van een CER-001 therapie tegen ernstig gevorderde atherosclerose bij patiënten met vergelijkbare inclusiecriteria als in deze studie. De maximale stralingsbelasting van de infusie van ⁸⁹Zr-CER-001 en 3 lage-dosis CT scans is 18 mSv.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
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)

- Volwassen patiënten (zowel mannen als vrouwen) * 50 jaar
- Gedocumenteerd vaatlijden: gedefinieerd als stenose van de arteria carotis van > 50% bevonden door klinische MRI of echo
- Ten minste 3 maanden klinisch stabiel voor de inclusie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten komen niet in aanmerking als zij voldoen aan een van de volgende criteria:

- Creatinineklaring < 50 ml/min (MDRD) 6 maanden voorafgaand aan de inclusie
- Auto-immuunziekten/vasculitis, andere actieve inflammatoire ziekten, bewezen of verdenking op bacteriële infectie. Recente (< 1 maand voor inclusie) of actieve ernstige infectie, waarvoor IV behandeling met antibiotica nodig is, die invloed zou kunnen uitoefenen op het beloop van het onderzoek naar het oordeel van de onderzoeker
- Bekende systemische aandoeningen zoals lever-, nier-, hematologische en maligne aandoeningen of een klinisch significante medische aandoening die invloed zouden kunnen uitoefenen op het beloop van het onderzoek naar de mening van de onderzoeker
- Standaard contra-indicaties voor MRI, PET en CT
- Niet het vermogen of de wil om te voldoen aan het onderzoeksprotocol, of door de onderzoeker niet geschikt worden geacht voor het onderzoek

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-07-2014
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	89Zr-CER-001
Generieke naam:	89Zr-CER-001

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2014
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

ID: 22856

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2014-001666-10-NL
CCMO	NL49081.018.14
OMON	NL-OMON22856