

Duaal mechanisme verantwoordelijk voor het aantrekken van eosinofiele granulocyten naar de long; alleen een ervan is gevoelig voor mepolizumab

Gepubliceerd: 14-02-2017 Laatst bijgewerkt: 16-04-2024

Het testen van de hypothese dat er twee fenotypen van eosinofiele granulocyten bestaan waarvan er een snel migreert naar de long en kort leeft en een ander fenotype dat langdurig in de long aanwezig blijft. De snelle cellen zijn dan gevoelig voor...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasma)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45761

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

VOETSTAP

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasma)

Synoniemen aandoening

astma, benauwdheid

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: GlaxoSmithKline, Investigator sponsored studies programma van

GlaxoSmithKline (GSK)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: astma, eosinofiele granulocyt, kinetiek, mepolizumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Halfwaardetijd van eosinofiele granulocyten in bloed en sputum van eosinofiel astma patienten

Secundaire uitkomstmaten

1. Halfwaardetijd van neutrofiële granulocyten en monocytën in bloed en sputum van eosinofiel astma patienten
2. Profiel van eiwitten in sputum afkomstig van degranulatie van eosinofiele granulocyten
3. Profiel van cytokines in bloed en sputum

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Eosinofiele granulocyten spelen een belangrijke rol in de pathogenese van astma. Deze cellen zijn betrokken bij de chronische inflammatoire respons die bij deze patienten wordt gevonden in de long. Bij een belangrijke groep astmapatienten blijkt dat de huidige therapie gebaseerd op remming van de inflammatoire respons niet goed werkt. Voor deze groep patienten is nu recent een nieuw geneesmiddel op de markt gekomen: antistoffen gericht tegen IL-5: Mepolizumab/Nucala. De grote klinische trials lieten echter iets bijzonders zien namelijk dat de klassieke klinische kenmerken niet gevoelig waren voor de therapie, maar het aantal ernstige astma aanvallen spectaculair daalden. Daarnaast bleek dat het klinisch effect pas na een relatief lange therapie te zien was. Dit ging gepaard met de waarneming de eosinofiele granulocyten in het weefsel ook pas omlaag gingen na langdurige therapie. Het onderliggende mechanisme is onduidelijk en onderwerp van de studie. Het is namelijk zowel fundamenteel als klinische belangrijk om te weten of eosinofiele granulocyten

lang leven in het weefsel en/of deze cellen ondanks de behandeling met anti-IL5 constant migreren naar het weefsel

Doel van het onderzoek

Het testen van de hypothese dat er twee fenotypen van eosinofiele granulocyten bestaan waarvan er een snel migreert naar de long en kort leeft en een ander fenotype dat langdurig in de long aanwezig blijft. De snelle cellen zijn dan gevoelig voor therapie met mepolizumab en de langzame veel minder.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek is een gerandomiseerde placebo gecontroleerde studie in astmapatienten die van tevoren 2H-glucose hebben gedronken teneinde de label in het DNA van ontstekingscellen te volgen via massaspectrometry in bloed en sputum. Hierna worden de patienten in 2 armen geïnccludeerd, waarvan arm 1 wordt behandeld met mepolizumab en de andere met placebo. De pulse labeling met 2H-glucose (70 g in 6 hrs) wordt uitgevoerd aan het begin van de studie en op het einde van de studie. Hierdoor zijn we in staat de kinetiek voor en na behandeling te bestuderen en de hypothese te testen dat mepolizumab de kinetiek beïnvloed.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met anti-IL-5 (Mepolizumab/Nucala) 100 mg subcutaan

Inschatting van belasting en risico

Op dit moment gaan er veel biologicals naar de markt zonder dat er goed is vastgesteld of en hoe deze nieuwe geneesmiddelen werken in de individuele patient. Dit is ook bij Mepolizumab het geval. Ons onderzoek zal antwoord geven op twee essentiële vragen: beïnvloedt Mepolizumab het eosinofiel compartimenten in het sputum en in het bloed en gebeurt dit bij alle patiënten? Het risico is laag en de belasting is vooral een tijdsbelasting, die o.i. opweegt tegen het belang van het onderzoek.

Er zijn geen risico's verbonden aan het onderzoek anders dan:

1. Venapunctie: mogelijke lichte nabloeding, blauwe plek.
2. Geïnduceerd sputum: mogelijk lichte benauwdheid die goed te behandelen is met een bronchusverwijder.
3. 2H-Glucose: geen bekende bijwerkingen bij de dosis die wordt gebruikt
4. Bijwerking van Nucala/ Mepoluzimab: hoofdpijn, verkoudheid, een lichte verhoging, verstopte neus, eczeem, en rugpijn.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584CX
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 jonger dan 70 jaar
- * Diagnose eosinofiel astma ondanks gebruik van corticosteroïden
- * In staat om sputum te produceren
- * >2.5% eosinofiele granulocyten in het sputum of > 0.25x10⁹/L eosinofiele granulocyten in het bloed.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Infectie (bijv HIV, Hepatitis, SOA's, pneumonie, influenza enz.)
- * Insuline afhankelijke diabetes
- * Roken gedurende de laatste 12 maanden of meer dan 10 pakjesjaren
- * Aangetoonde allergische bronchopulmonale aspergillose
- * Auto-immuun ziekten
- * Gebruik van immuunmodulerende geneesmiddelen (zoals NSAID's monoklonale antilichamen, purine antagonisten enz,) anders dan
 - Steroïden tegen astma
- * Overmatig alcohol gebruik (voor mannen > 36 glazen per week, voor vrouwen > 24 glazen per week)
- * Gebruik van drugs
- * Actieve kanker of kanker gediagnosticeerd < 5 jaar geleden.
- * Onstabiele ziekte ondanks hoge dosering steroïden (20 mg prednisolon of meer)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-06-2017
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam:	Nucala
Generieke naam:	Mepolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2016-002014-52-NL
CCMO	NL57535.041.16