

Het effect van intraveneus toegediende C1-inhibitor op inflammatie en stolling na bronchiale provocatie met huisstofmijt en lipopolysaccharide bij allergische astma patiënten.

Gepubliceerd: 18-02-2015 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Het primaire doel van deze studie is het onderzoeken van het effect van C1-inhibitor, alsmede ook de invloed van modulatie van het microbioom, op allergisch astma geïnduceerde longinflammatie.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47623

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CAST-studie

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

Astma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: beurs ZonMw

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: astma, C1-inhibitor, huisstofmijt, inflammatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire onderzoeksvariabelen zijn: verschil in leukocytenaantallen in bronchoaveolair lavaat.

Secundaire uitkomstmaten

In het bronchoalveolair lavaat en bloedplasma zal gekeken worden naar verschillen in: activatie van het complement systeem, activatie van cytokinen en chemokinen, activatie van stolling en fibrinolyse. In epitheliale cellen wordt gekeken naar verschillen in RNA profielen. Compositie van het microbioom in bronchoalveolair lavaat en ontlasting.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Verschillende onderzoeken hebben een rol van het complement systeem in astma aangetoond: 1) allergeen-antilichaam complexen en allergeen polysacchariden en proteasen kunnen complement activeren; 2) in astma patienten zijn verhoogde anaphylatoxinenproductie aangetoond en 3) een functionele rol van C5a en C3a in astma is aangetoond door experimenten met C3 en C5 deficiënte muizen. C1-inhibitor is een belangrijke regulator van het complement systeem. Onze groep heeft recent aangetoond dat een intrabronchiale allergeen provocatie in astma patienten resulteert in activatie van zowel het complement als het stollingssysteem in de luchtwegen. In deze studie willen we het therapeutische potentieel van C1-inhibitor in astmapatiënten onderzoeken, m door zijn vermogen om de klassieke en MBL pathway te remmen. Verder is C1-inhibitor in staat om

het contact- en stollingssysteem te remmen. Tevens blijkt uit recent preklinisch onderzoek dat modulatie van de bacteriele flora in de luchtwegen en de darm mogelijk beschermd tegen allergische inflammatie. Deze resultaten dienen echter nog bevestigd te worden in klinisch onderzoek.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is het onderzoeken van het effect van C1-inhibitor, alsmede ook de invloed van modulatie van het microbiom, op allergisch astma geïnduceerde longinflammatie.

Onderzoeksopzet

Dubbel-blind, gerandomiseerd, single center interventiestudie in 40 patienten, met een open label studie arm van 20 patienten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

40 patienten krijgen een intraveneuze toediening met C1-inhibitor of een placebo. Tevens zullen 20 andere patienten worden voorbehandeld met breed spectrum antibiotica. Daarna ondergaan alle 60 patienten twee maal een bronchoscope waarbij de eerste keer huisstofmijt en LPS of fysiologische zoutoplossing intrabronchiaal wordt toegediend. De tweede keer (na 7 uur) ondergaan ze een dubbelzijdige bronchoalveolair lavage en een dubbelzijdige epitheliale brush onder sedatie met midazolam.

Inschatting van belasting en risico

De belasting van deze studie omvat een screeningsbezoek, een tweede bezoek (voor 20 deelnemende patienten) en één dagopname in het AMC. Patienten wordt gevraagd om op maximaal twee tijdstippen thuis een ontlastingmonster verzamelen. Tevens zal een groep van 20 patienten voorafgaand aan de studiedag gedurende 7 dagen behandeld worden met breed-spectrum antibiotica. Deze kuur zal 36 uur voorafgaand aan de studiedag worden afgemaakt. Tijdens de studiedag krijgt een deel van de patienten intraveneus C1-inhibitor toegediend. Uit klinische studies en bij patienten met hereditair angio oedeem is gebleken dat intraveneuze toediening van C1-inhibitor veilig is en gepaard gaat met weinig bijwerkingen.

Patienten moeten twee maal een bronchoscope ondergaan. De eerste keer wordt een bronchoprovocatie gedaan met HDM en LPS in een longsegment. Vervolgens wordt 7 uur daarna een bronchoalveolair lavage gedaan met epitheliale brush onder sedatie met midazolam. Bij voorgaande onderzoeken met identieke opzet binnen onze onderzoeksgroep worden deze handelingen door patienten als acceptabel bevonden. Na intrabronchiale instillatie van LPS kan een temperatuurstijging optreden van niet meer dan 37.6 °C. Daarbij is gebleken dat patiënten daarna klachtenvrij naar huis konden.

De verwachting is dat dit onderzoek derhalve weinig risico's omvat.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
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)

- Mild astma patiënten tussen 18 en 45 jaar
- Bewezen allergie voor huisstofmijt
- Bij spirometrie FEV1 more than 70% van voorspelde waarde
- Een PC20 tussen 1.2-9.6 mg/ml

- Stabiel astma zonder astma medicatie gedurende 2 weken voor start van studie
- Niet roken in het afgelopen jaar en minder dan 10 pack years in totaal
- geen afwijkingen bij lichamelijk onderzoek, alsmede een niet afwijkend hematologische en biochemische screening.
- Normaal ontlastingspatroon (gedefinieerd als *3x/ dag en *3x/week

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Relevante comorbiditeit, zwangerschap en of recente operaties.
- Roken binnen afgelopen 12 maanden of regelmatige consumptie van >3 eenheden alcohol per dag
- Exacerbatie en/of het gebruik van astma medicatie binnen 2 weken voor start
- Toediening van onderzoeksmedicatie binnen 30 dagen voor start van studie
- Donatie van bloed binnen 60 dagen of bloedverlies van meer dan 400ml binnen 12 weken
- Onvermogen om klachtenvrij te zijn zonder medicatie voor 2 weken.
- Een doorgemaakte veneus of arterieel tromboembolische ziekte

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-11-2016
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cinryze
Generieke naam:	C1-inhibitor
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ciproxin
Generieke naam:	Ciprofloxacin
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Flagyl
Generieke naam:	Metronidazol
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vancocin
Generieke naam:	Vancomycine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2019
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	EUCTR2014-005611-16-NL
CCMO	NL52003.018.15