

Impact van Triglyceride Verlaging op Inflammatoire Activiteit in Patienten met Hypertriglyceridemie

Gepubliceerd: 28-03-2022 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Het onderzoeken van de impact van AKCEA-APOCIII-LRx op lipide en inflammatoire parameters in zowel de nuchtere als postprandiale fase.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51943

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CIRCE

Aandoening

- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

Hypertriglyceridemie, verhoogde triglyceriden

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: IONIS, ISIS Pharmaceuticals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: - Hart- en vaatziekten, - Hypertriglyceridemie, - Inflammatie, - Lipoproteïnen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomsten zijn:

- De impact van ISIS 678354 op een massa cytometry monocyten phenotype panel, expressiemarkers zoals CD14 en CD16
- Postprandiale triglyceride area under the curve (AUC) verandering op de primaire analyse eindpunt in vergelijking met placebo tussen de behandel en placebogroep.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaat is:

- De gemiddelde percentage verandering in nuchtere apoC-III en triglyceride waarden tussen de behandel- en placebogroep, berekend op het primaire analyse eind punt in vergelijking met baseline.

Exploratieve studie parameters zijn:

- De gemiddelde percentage verandering tussen de behandeling en placebo groep, op het primaire analyse eindpunt vergeleken met baseline van:
 - Lipide metingen: LDL-C, HDL-C, VLDL-C, TC, fasting TG, (non-HDL-C), apoA-I, apoB, apoB48, ApoC-III, Lp(a), remnant cholesterol (RC) (by a deika-senken assay)
 - Inflammatoire metingen: CRP, IL-6, IL-1b, IL-10, IL-18, E-selectine,

P-selectine, soluble ICAM, soluble VCAM, von Willebrand factor

- CD14-bead isolatie van monocyten voor
 - o Lipid droplets en lipid size gemeten met een Nile Red Quantifier (NRQ)
- Kinetic monocyte transendothelial migration assay
- Extracellular vesicle count en composition
- T-cell functionaliteit assays, in vitro cytokine productie en epigenetische veranderingen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hypertriglyceridemie is een veelvoorkomende lipidestoornis in de Westerse bevolking. Steeds meer onderzoeken laten zien dat het bijdraagt aan atherosclerose en een onafhankelijke risicofactor is voor het krijgen van hart- en vaatziekten. Naast lifestyle interventies zijn er een aantal therapeutische opties beschikbaar. Echter hebben alle middelen tegenstrijdige resultaten laten zien met daarbij een lage effectiviteit in het verlagen van triglyceridenwaarden. Recent is er een antisense oligonucleotide (ASO) ontwikkeld welke aan-grijpt op de aanmaak van apolipoproteïne CIII (Apo CIII), een belang-rijke actor in het triglyceridemetabolisme. Toevoeging van N-Acetylgalactosamine (GalNAc) aan het ASO maakt specifieke opname in de lever mogelijk wat systemische expositie verlaagt en daarmee de kans op bijwerkingen minimaliseert. De GalNAc ASO ApoCIII is recent in een fase 1/2a studie onderzocht. De triglyceridenwaarden werden tot 80% verlaagd in vergelijking met placebo. Naast enkele milde injectie-plaatsreacties traden er bovendien geen bijwerkingen op.

Doel van het onderzoek

Het onderzoeken van de impact van AKCEA-APOCIII-LRx op lipide en inflammatoire parameters in zowel de nuchtere als postprandiale fase.

Onderzoeksopzet

Een gerandomiseerde klinische trial (RCT) met 30 participanten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventiegroep zal 80mg AKCEA-APOCIII-LRx tweemaal toegediend krijgen met een

interval van vier weken, vergeleken met een placebogroep.

Inschatting van belasting en risico

Participanten zullen gerandomiseerd worden tot AKCEA-APOCIII-LRx of placebo en zullen verschillende bloedonderzoeken ondergaan, zowel in de nuchtere als postprandiale fase. AKCEA-APOCIII-LRx maakt specifieke opname in de lever mogelijk wat systemische expositie verlaagt en daarmee de kans op bijwerkingen minimaliseert. Naast enkele milde injectieplaatsreacties die bekend zijn, kan AKCEA-APOCIII-LRx veilig worden toegediend, wat uiteindelijk resulteert in een laag risico voor patiënten. De belasting voor participanten zal voornamelijk bestaan uit de meerdere bloedafnames en de twee orale vetrijke maaltijden. De opbrengst voor participanten zal liggen in het bijdragen aan de huidige kennis van het medicijn. In de toekomst kunnen patiënten profiteren van een effectieve behandeling voor hypertriglyceridemie wanneer er een medicijn op de markt is; dit onderzoek draagt daaraan bij.

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)

- Volwassenen tussen 18 en 75 jaar oud
- Triglyceriden > 4mmol/l (350 mg/dl)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Moleculair gediagnostiseerde Familiair Chylomicronemie Syndroom (homozygoot en/of samengesteld heterozygoot)
- Gebruik van fibraten of visolie: beiden moeten voor ten minste vier weken voor de baseline visite zijn gestaakt (wanneer mogelijk, triglyceride waarden mogen niet boven de 10 mmol/l komen).
- Ongecontroleerde diabetes (HbA1C > 90 mmol/L)
- Ongecontroleerde hypertensie (systolisch > 180mmHg; diastolisch > 105mmHg)
- Body mass index (BMI) > 45,0 kg/m²

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 20-09-2022
Aantal proefpersonen: 30
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-03-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-06-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-12-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-02-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR2021-003168-28-NL
CCMO	NL77458.000.21