

Remming van mest cel activatie in atherosclerotische laesies met behulp van een anti-IgE antilichaam.

Gepubliceerd: 27-12-2019 Laatst bijgewerkt: 21-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513581-19-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het primaire doel is om vast te stellen of kortdurende anti-IgE behandeling met een anti-IgE monoklonaal antilichaam (omalizumab...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54785

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MAST

Aandoening

- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

vernauwing halsslagader; aderverkalking

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: ZonMW;Dutch Heart Foundation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Anti-IgE, Atherosclerose, Mestcel, Omalizumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de hoeveelheid geactiveerde mestcellen als een percentage van de totale hoeveelheid mestcellen. Niet geactiveerde mestcellen zijn positief voor de markers, CD45, CD117 en Fc* γ R. Geactiveerde mestcellen zijn naast deze markers, ook positief voor IgE en de activatiemarkers CD203C en CD63. De primaire studie parameter is het percentage van mest cel activatie gemeten met behulp van flowcytometrie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn (de uitkomstmaten worden vergeleken tussen de beide behandelingsgroepen en voor punten 2,3,5 en 6 tussen baseline en dag 3):

- (1) Lokale inflammatoire status van de atherosclerotische plaque (meten van T-cell subsets, M1/M2 macrofagen, neutrofielen en B-cellen)
- (2) Plasma tryptase spiegels
- (3) Infectieparameters (volledig bloedbeeld, hsCRP, IL-1 β en IL-6)
- (4) Plaque karakteristieken (zoals necrose, cellulaire samenstelling en stabiliteit parameters)
- (5) Serum IgE spiegel
- (6) Basofiele activatie status

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Atherosclerose is de belangrijkste onderliggende oorzaak voor hart-en vaatziekten, welke in de Westerse samenleving de belangrijkste doodsoorzaak is. De mestcel is een prominente gespecialiseerde immuun cel waarvan bekend is dat deze ophoopt in atherosclerotische plaque. Mestcellen kunnen geactiveerd worden door verschillende stimuli, de belangrijkste stimulus is het binden van IgE-antigeencomplexen aan de IgE receptor Fc*RI op het celoppervlak van de mestcel. Eerder hebben wij aangetoond dat acute mestcelactivatie bijdraagt aan destabilisatie van vergevorderde atherosclerotische plaque in muizen. Daarnaast is het totaal aantal mestcellen positief gecorreleerd aan plaque progressie en zijn mestcellen het enige celtype dat geassocieerd is met toekomstige acute cardiovasculaire events, wat suggestief is voor een oorzakelijk verband tussen mestcellen in de plaque en ziekte uitkomst. Hetgeen kan betekenen dat het remmen van mestcel activatie een nieuwe behandelstrategie kan zijn voor het beperken van toekomstige cardiovasculaire events. Onlangs hebben we vastgesteld dat anti-IgE behandeling bij muizen resulteert in een vermindering van activatie van mestcellen, wat vervolgens resulteert in een significante reductie van de plaquegrootte. Wij veronderstellen dat anti-IgE behandeling bij mensen met behulp van omalizumab effectief kan zijn in het remmen van de mestcelactivatie in atherosclerotische plaques.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513581-19-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het primaire doel is om vast te stellen of kortdurende anti-IgE behandeling met een anti-IgE monoklonaal antilichaam (omalizumab) mestcel activatie in atherosclerotische plaque kan remmen.

Onderzoeksopzet

Single center dubbelblinde gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Interventie: een enkel behandelingsmoment drie dagen voor de carotis endarteriectomie, waarbij patiënten een totaal aantal van vier subcutane injecties krijgen met omalizumab, elke injectie bevat 150mg omalizumab (1.2 mL per injectie). Controle interventie: placebo (fysiologisch zout) eveneens in vier injecties (1.2mL per injectie).

Inschatting van belasting en risico

Patiënten die zijn ingepland voor een carotis endarteriectomie op basis van een symptomatische of asymptomatische atherosclerotische carotisstenose met daarbij

voldoende aantal dagen (minstens 3 dagen tussen moment van toediening van studiemedicatie en de dag van operatie) tussen mogelijke studie-inclusie en de geplande operatie worden benaderd voor deelname aan de studie. Studiedeelnemers dienen een extra bezoek te brengen aan de polikliniek voor het afnemen van extra bloed (totaal bloedvolume 9 mL: EDTA volbloed 2 mL, EDTA 2 mL en serum 5 mL) middels een venapunctie, het toedienen van studiemedicatie en daaropvolgende een observatieperiode van ten minste twee uur.

Omalizumab is een door de FDA en EMA goedgekeurd anti-IgE antilichaam dat op de markt is voor de behandeling van ernstig allergische astma en idiopathische chronische urticaria. De meest voorkomende bijwerkingen (enkele voorbeelden zijn: lokale reactie op de plek van injectie, virale infecties, bovenste luchtweginfecties en faryngitis) zijn relatief mild en er wordt een vergelijkbare prevalentie gezien van deze bijwerkingen in placebo controlegroepen. Er is een kleine kans (<0,09%) dat patiënten die met omalizumab worden behandeld een anafylactische reactie ontwikkelen na de toediening van omalizumab. Om de mogelijke schade van een dergelijke reactie tot een minimum te beperken, zullen alle studiedeelnemers gedurende ten minste twee uur na toediening van de studiemedicatie onder observatie worden gehouden. In het geval van een anafylactische reactie zullen de patiënten onmiddellijk worden behandeld volgens de lokale richtlijn voor de behandeling van anafylaxie. Omdat de patiënten de studiemedicatie slechts eenmalig zullen krijgen, verwachten we dat het risico op schadelijke effecten minimaal zal zijn.

Op de dag van de operatie zal extra bloed (totaal bloedvolume 9mL: EDTA volbloed 2 ml, EDTA 2 ml en serum 5 ml) middels een venapunctie worden afgenomen. Tijdens de carotis endarteriectomie zal de atherosclerotische plaque verzameld worden voor verder onderzoek.

Voorafgaand aan het onderzoek is het gunstige effect van omalizumab voor de studiedeelnemers niet in te schatten. Indien omalizumab in staat is tot het verminderen van de mate van mestcelactivatie in atherosclerotische plaque dan is deze bevinding van groot belang voor toekomstig vervolg onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3508GA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3508GA
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)

De patiënt heeft een symptomatische of asymptomatische atherosclerotische carotis stenose of ten minste 50% vernauwing van het lumen (berekend middels de criteria vergelijkbaar aan de NASCET methode) waarvoor de patiënt een revascularisatie middels carotis endarteriectomie zal ondergaan.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een eerdere anafylactische reactie in de medische voorgeschiedenis

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-10-2023
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xolair
Generieke naam:	Omalizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-12-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2023

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2024
Soort:	Amendement
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

ID: 23598

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
CTIS	CTIS2024-513581-19-00
EudraCT	EUCTR2019-002452-16-NL
CCMO	NL70680.041.19