

Troponine Activator om de functie van het middenrif te verbeteren in COPD patiënten

Gepubliceerd: 17-12-2014 Laatst bijgewerkt: 22-04-2024

PRIMAIRE DOEL: het bepalen van de contractiele kracht van diafragmavezels van COPD patiënten voor en na in vitro blootstelling aan de troponine activator CK-107. SECUNDAIRE DOEL: het bepalen van de contractiele kracht van latissimus dorsivezels van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Spieraandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON40872

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

troponine activator en COPD

Aandoening

- Spieraandoeningen
- Luchtwegaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

diafragmazwakte in COPD

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: calcium gevoeligheid, diafragma, kracht, troponine activator

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

contractiele kracht van individuele diafragmavezels

Secundaire uitkomstmaten

contractiele kracht van individuele latissimus dorsivezels

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zwakte van het diafragma is een frequent voorkomend probleem in patiënten met COPD. Deze diafragmazwakte draagt bij aan langdurige mechanische ventilatie in de IC en verhoogt de mortaliteit van COPD patiënten. De pathofysiologie van diafragmazwakte bij COPD patiënten is complex. Recent onderzoek toont aan dat een verlaagde contractiliteit van diafragmavezels een belangrijke factor is. Zo vertonen diafragmavezels van COPD patiënten een verlaagde calcium gevoeligheid. Op basis van deze bevindingen willen wij onderzoeken of farmacologische modulatie van het troponine complex (welke de calcium gevoeligheid van spiercellen moduleert) een effectieve strategie is om diafragmacontractiliteit te verhogen in COPD.

Tirasemtiv is een 'small molecule' fast skeletal troponine activator, die ontwikkeld is door Cytokinetics Inc. Het vertraagt de dissociatie-snelheid van calcium van het troponine complex, en stabiliseert daarbij de zogenaamde 'open conformation' en promoot cross-bridge formatie. Cytokinetics heeft recent aangetoond dat tirasemtiv in vivo spierkracht verhoogt, de inspanningscapaciteit verhoogt en longventilatie verbetert in een muismodel voor ALS. Tirasemtiv bevindt zich in een fase IIb klinische trial voor ALS. Tirasemtiv heeft van de FDA het label 'orphan drug' gekregen en een zogenaamde 'fast track' status voor de behandeling van ALS. Of fast skeletal troponine activators ook de contractiekracht van diafragmavezels van COPD patiënten kunnen verhogen is onbekend.

In deze studie willen we onderzoeken of de fast skeletal troponine activator CK-107, een analoog van tirasemtiv, de calciumgevoeligheid van spiervezels - geïsoleerd uit diafragmabiopten van COPD patiënten - kan verhogen. Hiertoe zijn

studies met diafragma biopsies noodzakelijk: deze stellen ons in staat om de contractiliteit van diafragmavezels direct te bepalen. De diafragma biopsies worden verkregen tijdens een reeds geplande thoracotomie voor het verwijderen van een kleine longtumor. We zullen tegelijkertijd ook een biopsie nemen van de m. Latissimus Dorsi (deze is makkelijk bereikbaar tijdens een thoracotomie); dit stelt ons in staat onze data verkregen in het diafragma te vergelijken met die verkregen in een niet-ademhalingsspier.

Onze studie kan een rationale opleveren voor het ontwikkelen van een nieuwe therapie voor de behandeling van ademspierzwakte in COPD patiënten teneinde de kwaliteit van leven te verhogen.

Doel van het onderzoek

PRIMAIRE DOEL:

het bepalen van de contractiele kracht van diafragmavezels van COPD patiënten voor en na in vitro blootstelling aan de troponine activator CK-107.

SECUNDAIRE DOEL:

het bepalen van de contractiele kracht van latissimus dorsivezels van COPD patiënten voor en na in vitro blootstelling aan de troponine activator CK-107.

Onderzoeksopzet

Studie-opzet:

*Prospectief, observationeel.

*Het onderzoek zal worden uitgevoerd in het VUmc te Amsterdam.

Duur van de studie:

*Het onderzoek zal lopen gedurende 2 jaar, of korter indien het benodigde aantal proefpersonen is behaald.

Flow chart:

*De aangewezen artsen (chirurgen, longartsen) binnen het VUmc zullen COPD en niet-COPD patiënten die een thoracotomie moeten ondergaan identificeren.

*de patiënten worden benaderd door de arts die verantwoordelijk is voor de inclusie.

*Indien de patiënt akkoord geeft, wordt het informed consentformulier getekend.

*Chirurgie: Tijdens de thoracotomie neemt de chirurg een klein middenrifbiopsie (~50 mg). Tevens neemt de chirurg een klein biopsie van de latissimus dorsi spier; deze spier is gemakkelijk bereikbaar vanwege de reeds bestaande incisie (dit biopsie stelt in staat om de bevindingen uit het middenrif te vergelijken met die uit een non-respiratoire (rug)spier). De biopsie-procedure zal worden bijgewoond door de coördinerende onderzoeker (Dr. CAC Ottenheijm) die het biopsie zal opvangen en verwerken.

*De experimenten met CK-107 zullen worden uitgevoerd binnen de afdeling Fysiologie van het VUmc.

Inschatting van belasting en risico

Het diafragma- (en latissimus dorsi) biopt is erg klein (~50 mg) en zal slechts minimale en reversibele schade aan de spier toebrengen. Voorgaand onderzoek, uitgevoerd door de coördinerende onderzoeker (CAC Ottenheijm) aan de Radboud Universiteit Nijmegen Medisch Centrum (afdeling Longziekten), aan diapragmabiopten verkregen dmv vergelijkbare procedures als hier beschreven was volkomen gevrijwaard van nadelige bijeffecten (~200 biopten, verkregen via Radboud Universiteit Nijmegen Medisch Centrum, Rijnstate Ziekenhuis en Catharina Ziekenhuis).

Een pijnscore-evaluatie bij patienten bij wie een diafragmabiopt was genomen (n=30) toonde aan dat deze patienten niet meer pijn ervaarden na afloop van chirurgie dan patienten (n=40) bij wie geen biopt was genomen. De coördinerende onderzoeker (CAC Ottenheijm) was betrokken bij deze evaluatie, welke was uitgevoerd aan de Radboud Universiteit Nijmegen Medisch Centrum (afd Longiekten) in 2001.

Dientengevolge zijn wij er van overtuigd dat het risico voor de patienten erg klein is en dat de belasting minimaal is (patienten zijn reeds gepland voor chirurgie, en de bioptprocedure zal de ingreep niet significant verlengen; de gemiddelde duur voor het nemen van een biopt bedraagt 1-2 minuten.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

van der Boechorststraat 7
Amsterdam 1081 BT
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

van der Boechorststraat 7
Amsterdam 1081 BT
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)

- patienten met COPD die een thoracotomie ondergaan voor het verwijderen van een kleine longtumor.
- patienten met een normale longfunctie die een thoracotomie ondergaan voor het verwijderen van een kleine longtumor. (dit is de controlegroep).
- Leeftijd: >18 jaar
- Geslacht: zowel mannen als vrouwen
- alle etnische achtergronden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- CHF (NYHA class III-IV)
- Neuromusculaire aandoeningen
- Chronische metabole aandoeningen
- Medicijnen waarvan bekend is spier structuur en functie aan te tasten
- Pulmonaire hypertensie
- Chronisch gebruik van corticosteroiden (gedefinieerd als >7.5 mg/dag gedurende ten minste 3 maanden)
- >10% gewichtsverlies gedurende de laatste 6 maanden.

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-01-2015
Aantal proefpersonen:	26
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2014
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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register

CCMO

ID

NL50303.029.14