

Een prospectief methodologie onderzoek met stabiele isotopen in gezonde vrijwilligers om potentiële biomarkers voor de dynamiek van myeline te identificeren in liquor..

Gepubliceerd: 21-06-2013 Laatste bijgewerkt: 10-08-2024

Primaire doelen:- Laten zien dat het meten van deuteriuminbouw in galactosylceramide in liquor, binnen de quantificatielimieten van de testen, mogelijk is na doseren van D2O.- Het ontwikkelen van een wiskundig model om een schatting te maken van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38481

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Biomarkers van de dynamiek van myeline in liquor.

Aandoening

- Demyelinisatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

Multipale sclerose, zenuwziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: Biogen Idec

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biomarker, Deuterium, Liquor, Myeline

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fractionele synthese snelheid van galactosylceramide (fGalC).

Secundaire uitkomstmaten

- Fractionele synthese snelheid van sulfatide (fSultft).
- Percentage D2O verrijking in lichaamswater, bepaald in urine en plasma.
- (Myeline) vetten en eiwitten markers in de plasma samples.
- Totale concentratie van GalC en sulfatide in liquor.

Veiligheid/verdraagbaarheid uitkomstmaten:

- AE's leidend tot het vervroegd stoppen met toedienen van D2O.
- Door D2O opkomende (S)AE's tot 5 keer de halfwaardetijd van D2O na stoppen van inname.
- Veranderingen van vitale parameters (bloeddruk, pols) ten opzichte van baseline tot het einde van de studie.
- Door D2O opkomende ECG afwijkingen tot 5 keer de halfwaardetijd van D2O na stoppen van inname.
- Door D2O opkomende opvallende laboratoriumafwijkingen tot 5 keer de halfwaardetijd van D2O na stoppen van inname.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Demyeliniserende ziektes zoals multiple sclerose (MS) en metabole leukodystrofie worden gekarakteriseerd door een verhoogde afbraak van myeline met daaropvolgend het falen van spontane remyelinisatie. De huidige behandeling van multiple sclerose is gericht op het remmen van de ontstekingscomponent die zorgt voor de demyelinisatie. Verbetering van remyelinisatie zou herstel na een exacerbatie kunnen verbeteren. De mogelijkheid om het proces van demyelinisatie en remyelinisatie te monitoren is van belang voor het kwantificeren van de reactie op therapeutische interventies gericht op remyelinisatie. en zou daarnaast ook een nieuwe biomarker kunnen bieden om ziekteprogressie te volgen. Het doel van deze studie is om een metabole labeling methodologie te ontwikkelen, met gebruik van niet-radioactieve stabiele isotopen gecombineerd, met massa spectrometrie om de turnover van myeline-specifieke vetten, galactosylceramides (GalC) en -sulfatiden te analyseren. Hiervoor zullen gezonde proefpersonen D₂O (deuterium water, 2H₂O of zwaar water) drinken, wat zal leiden tot de inbouw van het stabiele isotoop deuterium (2H) in biomoleculen inclusief vetten die gemaakt worden gedurende de periode van blootstelling. Om biomarkers voor myelinisatie te ontwikkelen voor klinische toepassingen, zal de kinetiek van myeline componenten gemeten worden in liquor. De labeling van myeline afbraakproducten in de liquor zal gemeten worden met behulp van massa spectrometrie.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen:

- Laten zien dat het meten van deuteriuminbouw in galactosylceramide in liquor, binnen de quantificatielimieten van de testen, mogelijk is na doseren van D₂O.
- Het ontwikkelen van een wiskundig model om een schatting te maken van de kinetiek van myeline turnover, gebaseerd op afbraakproducten in de liquor na chronische labelling van deuterium.

Secundaire doelen:

- De fractionele opbouwsnelheid van sulfatide bepalen.
- Het percentage D₂O in lichaamswater bepalen in urine.
- De totale concentratie van galactosylceramide en sulfatide in liquor meten.
- De intra-individuele variabiliteit van galactosylceramide en sulfatide in de liquor van gezonden proefpersonen bepalen.
- Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van D₂O voor een langere periode.

Verkennde doelen:

- Het evalueren van dynamische proteomics van andere eiwitten en vetten in de liquor en plasma samples.
- Het bepalen van galactosylceramides in urine.

Onderzoeksopzet

Een studie bij 6 proefpersonen om te onderzoeken of D2O toediening leidt tot deuterium labelling van myeline. Quantificatie van absorptie zal worden bepaald in liquor, plasma en urine.

- 6 proefpersoenn die aan de wervingseisen voldoen zullen gevraagd worden twee keer per dag 60 mL 70% D2O te drinken gedurende 10 weken. Iedere week zal urine worden verzameld om het percentage D2O in lichaamsvocht te meten.
- De proefpersonen zullen 4 lumbaalpuncties (LP) krijgen om liquor te verzamelen, en ook zal gelijktijdig veneus bloed worden verzameld voor een plasma sample. De ruggenprikken zijn gepland op dag 35, 70, 94 en 167 na start van de studie.

Inschatting van belasting en risico

- Blauwe plek op de plaats van de venapunctie.
- Bijwerkingen van een lumbaalpunctie, zoals hoofdpijn, lage bloeddruk, misselijkheid en duizeligheid).
- Bevinden tijds standaard testen (bevoorbeeld positieve uitslage voor hepatitis B, C of HIV)
- Het drinken van D2O kan duizeligheid geven. Omdat de hoeveelheden klein zijn, is de kans hierop gering (gebaseerd op literatuur).

De mogelijkheid om het proces van demyelinisatie en remyelinisatie te monitoren zou belangrijke biomarkers kunnen bieden die ziekteprogressie kunnen volgen, en daarnaast ook de de reactie op therapeutische interventies gericht op remyelinisatie.

Contactpersonen

Publiek

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
NL

Wetenschappelijk

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
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)

- Getekend informed consent voordat een studygerelateerde handeling plaatsvindt;
- vrouwen of mannen, tussen 18 en 70 jaar oud;
- BMI tussen: 18-30 kg/m², minimaal gewicht 50 kg
- Vermogen goed in het Nederlands te communiceren met de onderzoeker.
- Mogelijkheid makkelijk het CHDR een keer per week te bezoeken.
- Verwachte naleving van het protocol, voornamelijk m.b.t. 70 dagen lang tweemaal perdag 60 mL D2O drinken

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Klinisch significante abnormaliteiten, als zodanig beoordeeld door de onderzoeker of in laboratoriumuitslagen (inclusief lever- en nierwaarden, volledig bloedbeeld, chemie en urineonderzoek). In geval van onduidelijke of twijfelachtige uitslagen, testen die tijdens de keuring zijn gedaan kunnen worden herhaald voor de eerste occasion om geschiktheid te bevestigen or besluiten dat het klinisch irrelevant is.
- Proefpersoon is zwanger of geeft borstvoeding.

- elke contra-indicatie voor een lumbaalpunctie.
- Recent (binnen 60 dagen) of huidig gebruik van medicijnen of voedingssupplementen, met uitzondering van de anticonceptiepil.
- Positieve drug-test bij screening of voor start van het middel.
- Alcohol gebruik 24 uur voor de keuring en voor het eerste bezoek.
- Geschiedenis of symptomen van elke significante ziekte inclusief (maar niet beperkt tot) neurologische, psychiatrische, endocriene, cardiovasculaire, respiratoire, gastrointestinale, lever-, of nier-aandoeningen.
- Postief hepatitis B oppervlak antilichaam (HBsAg), hepatitis C antilichaam, of humaan immunodeficiëntie virus antilichaam bij keuring.
- Bloeddonatie van 500 mL of meer in 3 maanden voor de keuring.
- Onwil of onmogelijkheid te voldoen aan het studieprotocol for wat voor reden dan ook.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 26-06-2013

Aantal proefpersonen: 6

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-06-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-05-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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
CCMO	NL45011.056.13