

Een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd studie van herhaalde doseringen hydroxychloroquine om het effect van hydroxychloroquine op de immunocompetentie van jonge en oudere gezonde mannelijke vrijwilligers te onderzoeken.

Gepubliceerd: 28-04-2020 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

- Om het effect van hydroxychloroquine op de endosomale TLR-respons bij jonge en oudere gezonde mannelijke vrijwilligers te onderzoeken. - Om het effect van hydroxychloroquine op de algemene T- en B-celactiviteit (proliferatie, activering en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Virale infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49980

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Effect van hydroxychloroquine op de immunocompetentie

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

Corona, COVID-19

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: Centre for Human Drug Research funded study

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: COVID-19, Gezonde vrijwilligers, Hydroxychloroquine, Immunocompetentie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verdraagbaarheid / Veiligheid eindpunten

- Bijwerkingen (AE's)
- Gelijktijdige medicatie
- Vitale functies
- ECG

Farmacokinetische eindpunten

- concentratie hydroxychloroquine in plasma
- concentratie hydroxychloroquine in volbloed

Farmacodynamische eindpunten

- Endosomale TLR-reacties
 - o TLR3-driven cytokineproductie
 - o TLR7-driven cytokineproductie
 - o TLR8-driven cytokineproductie
 - o TLR9-driven cytokineproductie

- T-cel reacties

- o Proliferatie

- o Expressie van activatie marker

- o Cytokine productie

- B-celreacties

- o Expressie van activatie marker

- o Proliferatie

- differentiatie van leukocyten

- Fenotypering van dendritische cellen, monocysten, T-cellen en B-cellen met flowcytometrie.

Secundaire uitkomstmaten

Nvt.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In december 2019 dook in China een nieuw coronavirus (SARS-CoV-2) wat leidde tot een wereldwijde pandemie en de daaropvolgende dringende behoefte aan een bewezen profylactisch en therapeutisch medicijn om deze infectie te behandelen. Momenteel zijn er geen medicijnen beschikbaar om COVID-19 te behandelen, hoewel er veel onderzoeken naar mogelijke behandelingen lopen. Hydroxychloroquine (HCQ) sulfaat, een minder giftig derivaat van een bekend antimalariamiddel chloroquine (CQ), wordt momenteel gebruikt voor de behandeling van matige tot ernstige COVID-19-patiënten in Nederland. Het in vitro effect van HCQ op de remming van SARS-CoV-2-replicatie is onderzocht met veelbelovende resultaten, zowel als profylaxe als behandeling. Ook de eerste beschikbare klinische gegevens laten een gunstig effect op de virale eliminatie zien. Om HCQ te bestuderen in een profylactische en therapeutische setting voor

COVID-19, lopen momenteel verschillende klinische onderzoeken. Uit in vitro studies is bekend dat HCQ de IFN-respons remt door blokkering van endosomale TLR's of lysosomale pH-verhoging en daaropvolgende remming van T- en B-celactiviteit, wat de essentiële stappen in de antivirale respons zijn. Dit lijkt gunstig te zijn bij COVID-19-patiënten waarbij deze immuunrespons immunopathologische schade aan de longen veroorzaakt. Maar remming van de respons zou in theorie ook de gevoeligheid voor virale infecties kunnen vergroten. Dit is vooral relevant bij ouderen omdat hun IFN-respons al is verminderd. In deze klinische studie willen we daarom mechanistisch inzicht geven in de effecten van HCQ op de algemene immunocompetentie bij jonge en oudere gezonde vrijwilligers die, samen met de lopende klinische studies die het profylactische en therapeutische effect van HCQ op de COVID-19-incidentie evalueren, inzicht zouden moeten geven in het gebruik van HCQ in SARS-CoV-2-infecties of andere virale infecties.

Doel van het onderzoek

- Om het effect van hydroxychloroquine op de endosomale TLR-respons bij jonge en oudere gezonde mannelijke vrijwilligers te onderzoeken.
- Om het effect van hydroxychloroquine op de algemene T- en B-celactiviteit (proliferatie, activering en cytokineproductie) in jonge en oudere gezonde mannelijke vrijwilligers te onderzoeken
- Het effect van hydroxychloroquine op de immunocompetentie (endosomale TLR-respons en algemene T- en B-celactiviteit) van jonge en oudere gezonde mannelijke vrijwilligers met elkaar te vergelijken.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd studie met herhaalde doseringen hydroxychloroquinesulfaat in jonge (18-30 jaar) en oudere (65 -75 jaar) gezonde mannelijke vrijwilligers. Randomisatie bepaalt of de deelnemer tot de placebo groep of de hydroxychloroquinesulfaat groep behoort. Hydroxychloroquinesulfaat of placebo wordt oraal toegediend/ingenomen van dag 1 tot dag 5. Voor, tijdens en na de behandelperiode bezoeken de proefpersonen regelmatig het CHDR voor metingen, 28 dagen na de eerste dosering moeten de proefpersonen voor een laatste bezoek naar het CHDR.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Hydroxychloroquinesulfaat (Plaquenil) wordt oraal toegediend met een startdosis op dag 1 van 800 mg (tweemaal 400 mg) en vervolgens eenmaal daags 400 mg van dag 2 tot 5. Een dosis van 400 mg hydroxychloroquinesulfaat bevat 310 mg chloroquine-base.

Inschatting van belasting en risico

Proefpersonen hebben naar verwachting geen medische baat voor het deelnemen aan

deze studie. Het studiegeneesmiddel is een geregistreerd geneesmiddel dat voorgeschreven wordt bij verschillende ziektes en wordt momenteel gebruikt als behandeling voor COVID-19 in een vergelijkbare dosering en regime. De eerste toediening van het geneesmiddel en de toediening op dag 2 zal in de kliniek plaatsvinden onder medisch toezicht. Tijdens het onderzoek worden de proefpersonen nauwlettend gevolgd op eventuele bijwerkingen.

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)

1. Ondertekende toestemmingsformulier voorafgaand aan de studie procedures.
2. Gezonde mannelijke proefpersonen van 18 tot 30 jaar of 65 tot 75 jaar (inclusies) bij de keuring.
3. Body mass index (BMI) tussen 18 en 32 kg / m² (inclusief) en met een minimumgewicht van 50 kg.
4. Kan goed communiceren in de Nederlandse taal communiceren en is bereid zich aan de studie restricties te houden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bekende overgevoeligheidsreactie op chloroquine, hydroxychloroquine of 4-aminoquinolines;
2. Bewijs van een actieve of chronische ziekte of aandoening die de uitvoering van de studie zou kunnen verstoren of waarvoor de behandeling met de resultaten zou kunnen interfereren, of die naar het oordeel van de onderzoeker een onaanvaardbaar risico zou vormen voor de proefpersoon, beoordeeld aan de hand van een gedetailleerde medische geschiedenis (inclusief een bekende geschiedenis van lang QT-syndroom, bekende geschiedenis van retinale ziekte, G6PD-deficiëntie, porfyrie, psoriasis, myasthenia gravis, leverziekte, diabetes mellitus type I en II, bestaande gehoorverlies en huidige of eerdere geschiedenis van een relevante psychiatrische stoornis, zoals depressieve stoornis, bipolaire stoornis, schizofrenie of een andere psychotische stoornis of eerdere of huidige suïcidaliteit, ongeacht een daarmee samenhangende psychiatrische stoornis);
3. Klinisch significante afwijkingen in laboratoriumtestresultaten (inclusief lever- en nierwaarden, volledig bloedbeeld, chemiewaarden en urineonderzoek). In het geval van onzekere of twijfelachtige resultaten, kunnen tijdens de keuring uitgevoerde tests worden herhaald vóór randomisatie om de geschiktheid te bevestigen of om klinisch irrelevantie aan te tonen.
4. Aanwijzingen of symptomen van een actieve infectie binnen twee weken voor de eerste dosering
5. Positieve SARS-CoV-2-qPCR test vooraf doseren.
6. Positief hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg), hepatitis C-antilichaam (HCV Ab) of humaan immunodeficiëntievirus-antilichaam (HIV Ab) bij de keuring;
7. Systolische bloeddruk (SBP) van meer dan 140 of minder dan 90 mm Hg en diastolische bloeddruk (DBP) van meer dan 90 of minder dan 50 mm Hg en wordt door de onderzoeker als klinisch relevant beoordeeld.
8. Afwijkende bevindingen in de ECG tijdens rust, inclusief maar niet beperkt tot QTcF > 450 msec.
9. Gebruik van medicijnen (op recept of zonder recept verkrijgbaar [OTC]), binnen 14 dagen na toediening van onderzoeksmiddelen, of middelen met een

halfwaardetijd van 5 of korter (afhankelijk van welke langer is).

Uitzonderingen worden alleen gemaakt als de reden duidelijk is gedocumenteerd door de onderzoeker;

10. Deelname aan een andere geneesmiddelenonderzoek (laatste dosering van eerdere studie was binnen 90 dagen voorafgaand aan de eerste dosering van deze studie);

11. Geschiedenis van misbruik van verslavende middelen (alcohol, illegale middelen) of huidig gebruik van meer dan 14 eenheden alcohol per week, drugsmisbruik of regelmatige gebruiker van sedativa, hypnotica, kalmerende middelen of enig ander verslavend middel en niet in staat om zich te onthouden van alcohol gebruik vanaf minimaal 24 uur voor elk bezoek en tijdens het onderzoek;

12. Positieve test voor drugs bij de keuring of vooraf doseren. Drugstest kunnen herhaald worden.

13. Roken van meer dan 10 sigaretten per week voorafgaand aan de keuring of tabaksproducten gebruiken die equivalent zijn aan meer dan 10 sigaretten per week en niet kunnen stoppen met roken vanaf ten minste 7 dagen voordat de studie begint tot aan dag 10 van de studie;

14. Alle bevestigde significante allergische reacties (urticaria of anafylaxie) voor een medicijn, of meerdere allergieën voor medicijnen (niet-actieve hooikoorts is toegestaan);

15. Verlies of donatie van meer dan 500 ml bloed binnen drie maanden voorafgaand aan de keuring of de intentie om tijdens het onderzoek bloed of bloedproducten te doneren;

16. Elke bekende factor, aandoening of ziekte die de therapietrouw, studiegedrag of interpretatie van de resultaten kan verstoren, zoals drugs- of alcoholverslaving of psychiatrische ziekte.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Enkelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 25-05-2020
Aantal proefpersonen: 40
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Plaquenil
Generieke naam: Hydroxychloroquine sulfaat
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-04-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-05-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-07-2020
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

ID: 22387

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2020-001912-11-NL
CCMO	NL73816.056.20
OMON	NL-OMON22387