

Een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie om de effecten van intraveneuze sevuparine op dermale en systemische LPS-reacties te onderzoeken en om de interactie tussen subcutane enoxaparine en sevuparine op de stollingsreacties in gezonde vrijwilligers te onderzoeken.

Gepubliceerd: 27-09-2021 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Deel 1:- Het onderzoeken van het effect van IV sevuparine op de ontstekingsreacties na een intradermale (ID) LPS challenge. Deel 2:- Onderzoeken van het effect van IV sevuparine op veiligheid, verdraagbaarheid en de ontstekingsreacties na een...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Bacteriële infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52250

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Onderdrukking van LPS-reacties door sevuparine

Aandoening

- Bacteriële infectieziekten

Synoniemen aandoening

Sepsis, septische shock

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Modus therapeutics Inc.

Overige ondersteuning: Biotechnology industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Heparine, LPS, Sepsis, Sevuparine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel 1

- Microvasculaire functie

Beeldvorming en basis doorbloeding met behulp van laserspikkelcontrast, met
verwarmingsprotocol

Multispectrale beeldvorming

-Blaar exsudaat

Flowcytometrie (neutrofielen, monocytensubsets, T-cellen, B-cellen, NK-cellen,
dendritische cellen)

Cytokines (inclusief IL-1b, IL-6, IL-8 and TNF-a)

- Veiligheid en verdraagbaarheid

Vital signs

Behandelingsgerelateerde ongewenste voorvallen

Elektrocardiografie

Hematologische en chemische bloedonderzoeken, inclusief HIT-antilichamen

Deel 2

- Microvasculaire functie

Beeldvorming met laserspikkelcontrast, met verwarmingsprotocol

Multispectrale beeldvorming

Zijdelingse donkerveld beeldvorming

Passieve beweging van ledematen

- Bloed

Leukocyten differentiaal

Cytokines (inclusief IL-6, IL-8, IL-10 and TNF-a)

Flowcytometrie (neutrofielen, monocytensubsets, T-cellen, B-cellen, NK-cellen, dendritische cellen, inclusief neutrofielen extracellulaire traps)

Exploratieve biomarkers: acute fasereactanten en componenten die meetbaar zijn in bloed, serum en plasma en die relevant zijn voor septische ontsteking, kunnen afzonderlijk worden gemeten en gerapporteerd.

- Farmacokinetiek

- Veiligheid en verdraagbaarheid

Vital signs

Behandelingsgerelateerde ongewenste voorvallen

Elektrocardiografie

Hematologische en chemische bloedonderzoeken, inclusief HIT-antilichamen

NRS (zelf geevalueerde ziektegevoel)

Deel 3

- Coagulatieparameters (inclusief APTT, PT, INR, anti-fXa, anti-fIIa en D-dimer)

- Veiligheid en verdraagbaarheid

Vitale functies

Behandelingsgerelateerde ongewenste voorvallen

Elektrocardiografie

Hematologische en chemische bloedonderzoeken, inclusief HIT-antilichamen

Secundaire uitkomstmaten

niet van toepassing.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In de zoektocht naar nieuwe behandelingen voor sepsis, zijn heparine en zijn derivaten voorgesteld als potentiële kandidaten. Heparine heeft niet alleen antistollingseigenschappen, maar bezit ook ontstekingsremmende eigenschappen, waarvan is aangetoond dat het de adhesie en degranulatie van neutrofielen belemmert en de effectorfuncties van neutrofielen afremt, hoewel de antistollingseigenschappen van zowel ongefractioneerde heparine als heparines met een laag moleculair gewicht (LMWH's) de toepassing ervan in deze setting hebben beperkt. Om het met heparines geassocieerde bloedingsrisico te verminderen, hebben wijzigingen in de structuur geleid tot een vermindering van de antistollingseigenschappen met behoud van de ontstekingsremmende effecten, met inbegrip van de inactivering van neutrofiele eiwitten.

Sevuparine (DF02) is een laag-anticoagulant heparinederivaat waaruit het pentasaccharidemotief met hoge affiniteit voor anti-trombine III is verwijderd, waardoor het geen direct effect heeft op factor Xa en trombine. Sevuparine is klinisch onderzocht als behandeling voor malaria en sikkelcelziekte en wordt

geacht eigenschappen te bezitten die geschikt zijn voor de behandeling van vasculaire hyperpermeabiliteit bij sepsis.

Doel van het onderzoek

Deel 1:

- Het onderzoeken van het effect van IV sevuparine op de ontstekingsreacties na een intradermale (ID) LPS challenge.

Deel 2:

- Onderzoeken van het effect van IV sevuparine op veiligheid, verdraagbaarheid en de ontstekingsreacties na een intraveneuze (IV) LPS challenge.

Deel 3:

- Onderzoeken van de interactie tussen subcutane (SC) enoxaparine en SC sevuparine op stollingsparameters.

- Onderzoeken van de veiligheid/verdraagbaarheid van sevuparine in interactie met enoxaparine

Onderzoeksopzet

Delen 1 en 2:

Een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, inflammatoire challenge studie in gezonde vrijwilligers tijdens IV infusie van sevuparine:

Deel 1: ID LPS challenge,

Deel 2: IV LPS challenge,

De studieonderdelen zullen worden uitgevoerd in de volgorde 1-2.

Deel 3:

Een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, 2-weg cross over studie om het interactie-effect van SC injectie van sevuparine met enoxaparine te onderzoeken

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen van deel 1 en deel 2 zullen ofwel sevuparine (lage dosis, intermediaire dosis of hoge dosis) ofwel placebo krijgen. Dit zal worden toegediend via IV-infusie (bolus laaddosis gevolgd door continue infusie gedurende 6 uur). Proefpersonen van deel 1 zullen ook 4 intradermale injecties met LPS krijgen en proefpersonen van deel 2 zullen intraveneus LPS toegediend krijgen. Deel 3 vrijwilligers krijgen subcutane injecties van sevuparine (of placebo) en enoxaparine.

Inschatting van belasting en risico

Een onderzoekspopulatie van gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers wordt geschikt geacht voor dit onderzoek naar de effecten van sevuparine op de dermale en systemische LPS-reacties en de interactie tussen subcutaan

enoxaparine en sevuparine op de stollingsreacties. Hoewel er significante verschillen zijn in de immuunrespons tussen mannen en vrouwen, zullen vrouwelijke vrijwilligers ook deelnemen aan deze studie voor gegeneraliseerde onderzoeksgegevens op sexe, en zal naar verwachting ook de werving van vrijwilligers helpen. Bovendien wordt verwacht dat de effecten van sevuparine op de LPS-respons niet tussen de geslachten zullen verschillen. Belangrijk is dat vrouwen eerder veilig zijn blootgesteld aan LPS-challenges die een dosis van 1 ng/kg overschrijden. Voor stollingsreacties worden geen significante verschillen tussen mannen en vrouwen verwacht.

Het risico voor de proefpersonen kan als aanvaardbaar worden beoordeeld en verwacht wordt dat de proefpersonen die aan dit onderzoek deelnemen er geen baat bij zullen hebben.

Contactpersonen

Publiek

Modus therapeutics Inc.

Olof Palmes gata 29 IV
Stockholm 11122
SE

Wetenschappelijk

Modus therapeutics Inc.

Olof Palmes gata 29 IV
Stockholm 11122
SE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers van 18 tot en met 55 jaar. Gezondheidsstatus is gedefinieerd als het ontbreken van bewijs van een actieve of chronische ziekte na een gedetailleerde medische en chirurgische geschiedenis, een volledig lichamelijk onderzoek inclusief vitale functies, 12-leads ECG, hematologie, bloedchemie en urineonderzoek;
2. BMI in het bereik van 18 tot 30 kg/m², een minimum lichaamsgewicht van 50 kg en een maximum lichaamsgewicht van 112 kg;
3. Zich kunnen onthouden van roken vanaf 24 uur voorafgaand aan de dosering tot het ontslagbezoek aan het onderzoek;
4. Geen geschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik;
5. Geen voorgeschiedenis van trauma met waarschijnlijke schade aan de milt of operatie aan de milt;
6. Vrij van enige klinisch significante ziekte met koorts 30 dagen voorafgaand aan studiedag 1;
7. Niet-atopische constitutie, inclusief niet-astmatische;
8. Fitzpatrick huidtype I-III (alleen van toepassing op deel 1 en 2);
9. Geen gebruik van medicijnen op recept, inclusief aspirine of andere niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen;
10. In staat om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en bereid om te voldoen aan alle studiegerelateerde procedures;
11. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden en mannelijke proefpersonen die geslachtsgemeenschap hebben met een vrouw die zwanger kan worden, moeten bereid zijn effectieve anticonceptie toe te passen tijdens het onderzoek en bereid en in staat zijn om anticonceptie voort te zetten gedurende ten minste 90 dagen na hun laatste dosis van de onderzoeksbehandeling. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden gedefinieerd als alle vrouwen die fysiologisch in staat zijn zwanger te worden, tenzij ze aan een van de volgende voorwaarden voldoen:

- Postmenopauzaal: 12 maanden natuurlijke (spontane) amenorroe of 6 weken na chirurgische bilaterale ovariëctomie met of zonder hysterectomie;
- Posthysterectomie.

Voor de doeleinden van het onderzoek wordt effectieve anticonceptie als volgt gedefinieerd:

- Vrouwen: gebruik van één of meer van de volgende aanvaardbare anticonceptiemethoden: chirurgische sterilisatie (bijv. bilaterale afbinden van de eileiders), intra-uteriene anticonceptie/hulpmiddel, hormonale anticonceptie of twee barrièremethoden (een combinatie van een mannen- of vrouwencondoom met diafragma, spons of cervicale kap).
- Mannen: Effectieve anticonceptie voor mannen omvat een vasectomie met

negatieve spermaanalyse bij follow-up, of het gebruik van condooms. Onthouding kan naar goeddunken van de onderzoeker als een acceptabele anticonceptiemethode worden beschouwd. Periodieke onthouding (bijv. kalender, ovulatie, symptothermische, post-ovulatiemethoden) en onthouding worden niet als acceptabele anticonceptiemethoden beschouwd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorgeschiedenis van sepsis of voorgeschiedenis van klinisch significante hart- en vaatziekten, syncope of maligniteit;
2. hemorragische diathese (gemakkelijk blauwe plekken krijgen, epistaxis, gastro-intestinale bloedingen);
3. Eerstegraads familiegeschiedenis van een voortijdige cardiovasculaire aandoening (indien gediagnosticeerd vóór 50 jaar);
4. Eerdere deelname aan een systemische (i.v./geïnhaleerde) LPS challenge trial of eerdere blootstelling aan systemische endotoxine binnen een jaar voor de eerste studiedag (alleen van toepassing op deel 1 en 2) of eerdere blootstelling aan sevparine in onderzoek deel 1 of 2 (alleen van toepassing op deel 3);
5. Proefpersonen die een van de volgende uitgesloten geneesmiddelen hebben genomen binnen 14 dagen voor de toediening van de eerste dosis: aspirine, anti-plaatjestherapie, anticoagulantia therapie en profylactische en therapeutische LMWH of niet-gefractioneerde heparine
6. Proefpersonen die in het afgelopen jaar profylactische/therapeutische LMWH of ongefractioneerde heparine hebben gekregen;
7. Proefpersonen met een huidige en/of terugkerende pathologische, klinisch significante huidaandoening van de onderarmen (zoals atopische dermatitis); inclusief tatoeages (alleen van toepassing op deel 1 en 2).
8. De proefpersoon is een vrouw en is zwanger (gebaseerd op serumzwangerschapstest bij screening en urine-zwangerschapstest vóór de eerste toediening van sevuparine/placebo), borstvoeding geeft of van plan is zwanger te worden tijdens het onderzoek of binnen 90 dagen na de laatste dosis van studie behandeling.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	24-11-2021
Aantal proefpersonen:	64
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Enoxaparine
Generieke naam:	Enoxaparine Becat
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Sevuparin
Generieke naam:	NA

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	01-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	29-08-2022
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
EudraCT	EUCTR2021-004977-29-NL
CCMO	NL79064.056.21

Resultaten

Einddatum onderzoek: 24-10-2022

Datum resultaten gemeld: 06-06-2024

Datum eerste publicatie onderzoek

29-05-2024