

Uitgebreide karakterisatie van menselijke endotoxemie: LPS-geïnduceerde hyperalgesie en ontstekingsreacties

Gepubliceerd: 19-04-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Onderzoek naar het effect van een LPS-challenge op:1. Nociceptieve pijndrempels (primair eindpunt);2. De expressie van cell surface markers die gerelateerd zijn aan de pijn respons;3. Soluble markers gerelateerd aan pijn. Het onderzoeken van LPS-...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46437

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LPS-geïnduceerde hyperalgesie en ontstekingsreacties.

Aandoening

- Neurologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Hyperalgesie, pijn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: Clinical Research Organization

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Endotoxemie, hyperalgesie, LPS ontsteking, Pijnmodel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid

Farmacodynamische eindpunten (PainCart):

- Elektrische trap (pre-koude druk): pijndetectiedrempel (PDT) (mA), gebied onder de VAS-pijncurve (AUC) (mA * mm) en post-test VAS (mm).
- Elektrische trap (post-koude druk): PDT (mA), PTT (mA), AUC (mA * mm) en post-test VAS (mm).
- Geconditioneerde pijnmodulatie respons (verandering van elektrische trap pre- en post-koude druk): PDT (mA), PTT (mA), AUC (mA * mm).
- Drukpijn: PDT (kPa), AUC (kPa * mm) en VAS na de test (mm).
- Koude druk: PDT (° C), AUC (° C * mm) en VAS achteraf testen (mm).
- Thermische pijn: perifere sensibilisatie op het primaire en controlegebied (PDT) (° C)
- Short Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ) scores

Secundaire uitkomstmaten

Op blood-sample gebaseerde eindpunten :

Circulatiemetingen (plasma / serum), bijv .:

Cytokinen (waaronder, maar niet beperkt tot, IL-1 β ,

IL-6, IL-8, IL-10, TNF-a en IL-1ra; IL-17);

LPS, CRP, LBP, PCT, sTREM-1, presepsin;

Glycosylatiepatronen van antilichamen;

Moleculaire inflammatoire markers: Bradykinine,

Kallikreine, cortisol en Prostaglandine E2.

Cellulaire metingen

CB2R-expressie;

Zout-induceerbare kinase;

Neutrofiële activatie markers.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het humane endotoxemia-model wordt gebruikt om het farmacologisch effect te onderzoeken van nieuwe geneesmiddelen die zich richten op pathways die niet aanwezig of niet actief zijn in gezonde mensen. De relatie tussen blootstelling aan lipopolysaccharide (LPS) en klinische symptomen, circulerende cytokineniveaus, vasculaire activering, renale effecten en LPS-tolerantie is al eerder onderzocht in CHDR-studies. Het LPS-model kan echter relevant zijn voor veel meer (patho) fysiologische pathways, zoals inflammatoire pijn. Volgens de literatuur zijn er andere onderzoeken geweest waarin de pijnperceptie na toediening van LPS beoordeeld werd, echter bevatten deze studies slechts één of twee soorten pijntesten. Daarom zal in deze studie een nieuw in vivo LPS-challenge-onderzoek bij gezonde vrijwilligers worden uitgevoerd, waarbij het effect van LPS-blootstelling op pijngerelateerde markers (functionele beoordelingen van nociceptieve pijn met behulp van PainCart, cell surface markers, soluble markers) en on state-of-the-art inflammatory biomarkers (salt-inducible kinase, neutrophil activation, antibody glycosylation). Bovendien zal de correlatie tussen in vivo LPS-responsen en ex vivo LPS-responsen worden onderzocht. Hierbij zal de in vivo LPS-challenge samen met PainCart worden gekwalificeerd als methodologisch hulpmiddel voor het klinisch testen van geneesmiddelen voor onderzoek die bedoeld zijn om inflammatoire pijn te moduleren.

Doel van het onderzoek

Onderzoek naar het effect van een LPS-challenge op:

1. Nociceptieve pijndrempels (primair eindpunt);
2. De expressie van cell surface markers die gerelateerd zijn aan de pijn respons;
3. Soluble markers gerelateerd aan pijn.

Het onderzoeken van LPS-effecten op ultra-moderne inflammatoire biomarkers waarvan klinische data momenteel schaars zijn, bijvoorbeeld:

1. Cellulaire zout-induceerbare kinases;
2. Neutrophil activatie markers;
3. Antilichaam glycosylatie patronen.

Onderzoek naar het effect van een ex vivo LPS-challenge op een panel van inflammatoire markers op:

1. Het vergelijken van de inflammatoire repsonsese ten opzichte van LPS, met hitte-gedode E.coli, en levende E.coli;
2. Het onderzoeken van de relatie tussen in vivo en ex vivo LPS responses;
3. Het opbouwen van een systeem biologie model voor LPS-gedreven inflammatoire responses.

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbel-blind saline-gecontroleerde, enkelvoudig LPS-dosis onderzoek bij gezonde mannelijke vrijwilligers. 2 toedieningen LPS zullen worden onderzocht met 12 proefpersonen per cohort: 1 ng / kg in cohort 1 en, afhankelijk van de resultaten van het eerste cohort, 0,5 of 2 ng / kg LPS het tweede cohort. Per cohort zullen 11 van de 12 subjecten de volgende arm aanhouden: studiedag 1: geen toediening (baseline metingen), studiedag 2 zoutoplossing-toediening, studiedag 3: LPS toediening. Per cohort zal er één subject de volgende arm aanhouden: studiedag 1: geen toediening (baseline metingen), studiedag 2: LPS toediening, studiedag 3 zoutoplossing-toediening. Op deze manier blijven zowel de proefpersoon als onderzoeker geblindeerd

Inschatting van belasting en risico

Intraveneuze toediening van LPS kan leiden tot griepachtige symptomen (bijv. rillingen, hoofdpijn, oogevoeligheid voor licht, misselijkheid, spierpijn en gewrichtspijn), verhoging van de temperatuur en hartsleg en daling in gemiddelde arteriële druk. De meeste symptomen zijn dosisafhankelijk en verdwijnen binnen 2-6 uur. Zoals met elk onderzoek met toediening van een exogene stof, kunnen zeldzame bijwerkingen niet van tevoren worden uitgesloten. Er zijn gevallen geweest van proefpersonen met een afname van de contractiliteit van het hart na toediening van 4 ng / kg lichaamsgewicht, maar deze waren tijdelijk en verdwenen na 8 tot 12 uur. Het CHDR heeft uitgebreide ervaring met zowel in vivo als ex vivo LPS-challenges. Hiernaast zal er geen dosis van meer dan 2 ng / kg LPS toegediend worden, waardoor de kans op zulke bijwerkingen geminimaliseerd wordt. De voorgestelde studie kan een nieuw model

waarin CHDR's in vivo LPS-challenge en PainCart gebruikt wordt valideren. Dit model zou gebruikt kunnen worden in onderzoeken naar IMPs die inflammatoire hyperalgesie behandelen.

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. Gezonde mannelijke vrijwilligers met een leeftijd tussen de 18 en 55 jaar, inclusief. Met gezond wordt bedoeld geen actieve of chronische ziektes, dit wordt onderzocht aan de hand

- van het uitvragen van de medische en chirurgische geschiedenis, een volledig lichamelijk onderzoek inclusief vitale functies, 12-afleidingen ECG, hematologie, bloedchemie en urineanalyse;
2. Body Mass Index (BMI) tussen 18 tot 28 kg / m², en een minimum lichaamsgewicht van 50 kg;
 3. Proefpersonen die bereid zijn om niet te roken tijdens de gehele studie periode (vanaf keuring tot aan laatste studiedag).
 4. Geen geschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik;
 5. Geen geschiedenis van trauma met schade aan de milt of operatie aan de milt.
 6. Vrij van elke klinisch significante met koorts gepaard gaande ziekte 30 dagen voorafgaand aan onderzoeksdag 1;
 7. Niet-atopische constitutie, inclusief niet-astmatische;
 8. Proefpersonen die geen voorgeschreven medicijnen, waaronder aspirine of andere niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen gebruiken;
 9. In staat zijn om schriftelijke toestemming te geven vooraf studie gerelateerde procedures en proefpersonen die bereid zijn om zich aan de studie regels te houden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorgeschiedenis van sepsis, hart- en vaatziekten, eerdere syncope of maligniteit
2. Onopzettelijke 5 kg gewichtstoename of afname binnen 4 weken vooraf de keuring
3. Hemorragische diathese (makkelijk krijgen van blauwe plekken, epistaxis, gastro-intestinale bloedingen)
4. Familiegeschiedenis (eerstegraads) van vroegtijdige incidenten van cardiovasculaire gerelateerde ziektes (gediagnostiseerd voor de 50ste jaar)
5. Eerdere deelname aan een LPS-challenge-onderzoek of eerdere blootstelling aan endotoxine.
6. Recente gebruik van antibiotica, recente operatie of ingreep door een chirurg of tandarts.
7. Actieve infectie ziektes of ontstekingen (bijvoorbeeld parodontitis).
8. Hypertensie (gedefinieerd als systolische bloeddruk RR > 160 mmHg of diastolische bloeddruk RR > 90 mmHg, herhaaldelijk gemeten na 5 minuten in liggende positie)
9. Hypotensie (gedefinieerd als systolische bloeddruk RR < 100 mmHg of diastolische bloeddruk RR < 50 mmHg)
10. Klinisch significante afwijkingen op 12-afleidingen ECG (QRS-complex > 120 ms, PR-interval > 240 ms, QTcF-interval > 470 ms)
11. Positief voor Hepatitis B, Hepatitis C, HIV of een andere ziekte die geassocieerd is met het immuunsysteem.
12. Aandoening aan de nieren bepaald aan de hand van de plasma creatine waardes ($\geq 120 \mu\text{mol} / \text{L}$;
13. Biochemische diagnose van diabetes mellitus;
14. Biochemische diagnose van hypo- of hyperthyreoïdie (TSH < 0,3 of > 4,8 mU / L)
15. Elke medische aandoening of abnormale laboratoriumwaarde die door de onderzoeker als klinisch significant wordt geacht.
16. Andere medische of psychologische aandoeningen die, naar de mening van de

onderzoeker, onnodig risico voor de proefpersoon zouden kunnen vormen of de proefpersoon hindert om zich aan de studie eisen te kunnen voldoen.

17. Donatie van bloed binnen 3 maanden voorafgaand aan de keuring of donatie van plasma binnen 14 dagen voorafgaand aan de keuring.

18. Deelname aan een geneesmiddelen onderzoek of een onderzoek met hulpmiddelen binnen 3 maanden voorafgaand aan de keuring of meer dan 4 keer in het afgelopen jaar;

19. Proefpersonen die geen huisarts hebben.

20. Proefpersonen die geen toestemming om met de huisarts informatie te delen over hun gezondheid zoals laboratoriumresultaten, bevindingen bij anamnese of lichamelijk onderzoek en eventuele nadelige gebeurtenissen.

21. Niet bereid zijn om toestemming te geven om de huisarts te informeren bij deelname aan deze studie

22. Elke huidige, klinisch significante, bekende medische aandoening, met name bestaande aandoeningen die van invloed zouden kunnen zijn op de vatbaarheid voor verkoudheid (zoals atherosclerose, de ziekte van Raynaud, urticaria, hypothyreoïdie) of pijn (dwz ziekte die pijn veroorzaakt, hypesthesie, hyperalgesie, allodynie, paresthesie, neuropathie)

23. Proefpersonen die tijdens de keuring aangeven de pijntesten onverdraagbaar te vinden, of pijntolerante proefpersonen die tijdens de keuring geen pijn ervaren bij >80% van de intensiteit van de elektrische pijntest, drukkende pijntest of koude pijntest.

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	20-06-2018
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-04-2018

Soort: Eerste indiening

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	NL65264.056.18