

Ontwikkeling van een TLR4 challenge in de huid van gezonde vrijwilligers

Gepubliceerd: 16-05-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Karakteriseren van de respons op intradermale LPS door:- Klinische metingen- Biofysische metingen- In beeld brengen- Moleculaire en cellulaire reacties- Standaard veiligheidsmetingen

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Epidermale en dermale aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46799

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Opwekken van huidontsteking met TLR4 agonist

Aandoening

- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

Huidontsteking

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: Cutanea Life Sciences

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: huidontsteking, TLR4 agonist

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Eindpunten van tolerantie/veiligheid

- Monitoren van bijwerkingen (AE's)
- Monitoren van BP, HR en T
- Lokale tolerantie (Numeric Rating Scale (NRS) pruritus en pijn)
- Circulerende cytokines (TNF α , IL-6, IL-8, IL-1 β), complement activatie

Farmacodynamische eindpunten

Niet-invasieve maatregelen:

- Perfusie door Laser speckle contrast imaging (LSCI)
- Erytheem door Antera 3D-camera
- Erytheem door klinische evaluatie (erythema grading scale)
- Temperatuur door thermografie

Invasieve maatregelen:

- Biopsie:
 - o Cytokines en chemokines (mRNA, TBD)
 - o Histologie (HE)
 - o Immunohistochemie:
 - Neutrofielen
 - Monocyten / macrofagen
 - CD4 + lymfocyten

- CD8 + lymfocyten
- CD56 + lymfocyten
- CD1c dendritische cellen
- Zuigblaar-exsudaat:
 - o Cytokines en chemokines (eiwit, TBD)
 - o Flowcytometrie:
 - Neutrofielen
 - Monocyten / macrofagen
 - CD4 + lymfocyten
 - CD8 + lymfocyten
 - CD56 + lymfocyten
 - CD1c dendritische cellen

Secundaire uitkomstmaten

N.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ontsteking is een reactie op beschadigd weefsel en/of pathogenen resulterend in afgifte van cytokinen en daaropvolgende cellulaire activering. Hoewel ontsteking in principe een gezond proces is, kan in sommige gevallen een overmatige en/of slecht gereguleerde ontstekingsreactie schadelijk zijn. Bij veel inflammatoire aandoeningen is dit het geval.

Toll-like receptoren behoren tot de familie van patroonherkenningsreceptoren (PRR's). Deze sterk geconserveerde receptoren herkennen pathogeen-geassocieerde moleculaire patronen (PAMPs) en gevaar-geassocieerde moleculaire patronen (DAMPs). Na herkenning veroorzaken PRR's de activering van een sterke ontstekingsreactie en daardoor de start van de aangeboren immuunrespons. Toll-like receptor 4 (TLR4) is in staat om verschillende exogene liganden te

herkennen waarvan lipopolysacchariden (LPS) gevonden op gram-negatieve bacteriën het best bekend zijn (Molteni et al. 2016).

Systemische LPS-toediening bij de mens is een veel gebruikte, veilige en goed getolereerde methode om een gecontroleerde systemische inflammatoire respons te bestuderen (Andreasen et al. 2008, Van Poelgeest et al. 2018). Deze ontstekingsreactie biedt een platform voor het onderzoeken van farmacodynamische en potentieel klinisch significante effecten bij de vroege ontwikkeling van geneesmiddelen. Het nadeel van een systemische LPS-challenge is dat deze relatief belastend is voor de vrijwilliger en dat deze niet na verloop van tijd kan worden herhaald. Een lokaal LPS-challenge model zou een interessant hulpmiddel voor de ontwikkeling van geneesmiddelen kunnen zijn, omdat het herhaalde of meerdere LPS-stimulaties in de loop van de tijd bij één vrijwilliger mogelijk zou maken. Echter, een lokale huidrespons op LPS bij gezonde mensen is slechts eenmaal onderzocht (Basran et al. 2013). De interesse in die studie lag voornamelijk bij werven van neutrofielen, daarom ontbreekt een meer diepgaande karakterisering van de TLR4-respons op LPS in de menselijke huid nog steeds.

In 2016 Motwani et al. werd een challenge model gepresenteerd waarin ze intradermale UV-gedode *E. coli* (een Gram-negatieve bacterie en dus LPS) injecteerden bij gezonde vrijwilligers. Hoewel UV-gedode *E. coli* leidde tot een sterke maar voorbijgaande lokale ontstekingsreactie, is het nadeel dat *E. coli* meerdere verschillende PAMP's bevat, wat de daaropvolgende ontstekingsreactie minder specifiek maakt.

Specifieke kennis over de TLR4-respons in de menselijke huid is van belang omdat TLR4-signalering is gezien bij verschillende huidziekten zoals psoriasis en acne vulgaris.

Het doel van deze studie is om de inflammatoire respons op intradermale LPS-injectie bij gezonde vrijwilligers te karakteriseren. Door dit te doen creëren we een challenge model dat een tijdelijke huidontsteking induceert via een specifieke route die toekomstige toepassing als bewijs van farmacologie of drugsprofilering mogelijk maakt in ontwikkelingsprogramma's voor geneesmiddelen.

Doel van het onderzoek

Karakteriseren van de respons op intradermale LPS door:

- Klinische metingen
- Biofysische metingen
- In beeld brengen
- Moleculaire en cellulaire reacties
- Standaard veiligheidsmetingen

Onderzoeksopzet

Een fysiologisch zout-gecontroleerde, interventionele studie om de inflammatoire respons op intradermale LPS bij gezonde vrijwilligers te karakteriseren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

LPS, gezuiverd lipopolysaccharide bereid uit Escherichia Coli: 113: H10:K negatief (U.S. Standard Reference Endotoxin)

Inschatting van belasting en risico

Van deze studie kan geen medisch voordeel worden verwacht voor de deelnemende proefpersonen.

Risicobeoordeling

Verwachte bijwerkingen gerelateerd aan LPS-toediening

Intraveneuze toediening van LPS kan leiden tot griepachtige symptomen (bijvoorbeeld rillingen, hoofdpijn, ooggevoeligheid voor licht, misselijkheid, spierpijn en artralgie), toename van de kerntemperatuur en polsfrequentie, en afname van de gemiddelde arteriële druk. De meeste symptomen zijn dosisafhankelijk en verdwijnen binnen 2-6 uur. (Andreasen et al., 2008). Zoals met elk onderzoek met toediening van een exogene stof, kunnen zeldzame bijwerkingen niet van tevoren worden uitgesloten. Er zijn meldingen van een afname van de hartcontractiliteit gemaakt na toediening van 4 ng / kg lichaamsgewicht (Suffredini et al., 1989), maar deze waren tijdelijk en werden na 8 tot 12 uur verdwenen. Vermeldenswaardig is dat CHDR uitgebreide ervaring heeft met zowel in vivo als ex vivo LPS-challenges (Dillingh et al., 2014; Monnet et al., 2017; van Poelgeest et al., 2018) en geen LPS-dosering van meer dan 0,5 ng - 0,8 ng/kg (op basis van het lichaamsgewicht van 50 kg - 80 kg zal toedienen), waardoor de kans op ongewenste bijwerkingen die in het verleden hebben plaatsgevonden wordt geminimaliseerd. Basran et al. hebben tot 45 ng LPS verdeeld over 3 intradermale injecties toegediend en dit leidde tot een gelokaliseerd pijnloos erytheem en er werden geen nadelige effecten waargenomen die geacht werden verband te houden met systemische LPS-blootstelling. Een verwant onderzoek door Gilroy et al. gebruikte UV-gedode E. coli om een intradermale ontstekingsreactie te induceren. Deze ontstekingsreactie bereikte een piek bij 4-6 uur en daalde gedurende een periode van ongeveer 48 uur. In deze huidige studie zal de LPS-challenge een veiliger en meer gecontroleerd alternatief bieden in vergelijking met de UV-gedode E. coli-challenge.

Verwachte bijwerkingen met betrekking tot de zuigblaar

Tijdens de studie zullen zuigblaren worden geïnduceerd op de met LPS en zoutoplossing geïnjecteerde huid. Het afzuigapparaat (NP-4, Electric Diversities, Maryland, VS) wordt veel gebruikt in dermatologische onderzoeksomgevingen. Onder negatieve druk (tot 8 in / Hg) wordt een blaar met een diameter van 10 mm gevormd in ongeveer 60 tot 90 minuten. Het blaarvormingsproces is niet pijnlijk. Zodra de blaar is gevormd, wordt deze

doorgeprikt met een naald en wordt de blaarvloeistof afgezogen, waarna de blaar wordt afgedekt met een klein gaasje. Zeldzame complicaties van de blaar omvatten infectie en post-inflammatoire hyperpigmentatie. Om het risico op post-inflammatoire hyperpigmentatie te minimaliseren, zijn huidtypen 4-6 van Fitzpatrick uitgesloten.

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 proefpersonen, van 18 tot 45 jaar, inclusief. De gezonde status wordt gedefinieerd door het ontbreken van aanwijzingen voor een actieve of chronische ziekte na een gedetailleerde medische en chirurgische geschiedenis, een volledig lichamelijk onderzoek inclusief vitale functies, 12-afleidingen ECG, hematologie, bloedchemie, bloedserologie en urineanalyse;
2. Body mass index (BMI) tussen 18 en 30 kg/m², inclusief, en met een minimumgewicht van 50 kg;
3. Fitzpatrick huidtype I-III (blank);
4. Bekwaam en bereid om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en om te voldoen aan de onderzoeksbeperkingen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

In aanmerking komende proefpersonen moeten bij screening aan geen van de volgende uitsluitingscriteria voldoen:

1. Elke ziekte geassocieerd met stoornissen van het immuunsysteem, waaronder auto-immuunziekten, HIV- en transplantatiepatiënten;
2. Elke vaccinatie binnen de laatste 3 maanden;
3. Familiegeschiedenis van psoriasis;
4. Voorgeschiedenis van pathologische littekenvorming (keloïd, hypertrofisch litteken);
5. Hebben een huidige en/of terugkerende pathologisch, klinisch significante huidconditie op het behandelingsgebied (d.w.z. atopische dermatitis);
6. Overgevoeligheid voor dermatologische marker bij screening;
7. Nodig hebben van immunosuppressieve of immunomodulatoire medicatie binnen 30 dagen voorafgaand aan de inschrijving of gepland om te gebruiken in de loop van het onderzoek;
8. Overmatige blootstelling aan de zon of een zonnebank binnen 3 weken na inschrijving;
9. Deelname aan een onderzoek naar geneesmiddelen of hulpmiddelen binnen 3 maanden voorafgaand aan screening of meer dan 4 keer per jaar;
10. Verlies of bloeddonatie van meer dan 500 ml binnen drie maanden voorafgaand aan screening; of donatie van plasma binnen 14 dagen voor screening.
11. Roker en/of regelmatige gebruiker van nicotinehoudende producten (bijv. pleisters)
12. Voorgeschiedenis of huidig gebruik van verdovende middelen, welke door de PI (of zijn medisch gekwalificeerde staf) als significant gezien worden, inclusief positieve urine drugs test.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-08-2018
Aantal proefpersonen:	18
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2018
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

CCMO

ID

NL65297.056.18