

Studie ter evaluatie van de effecten van intraveneus toegediende LPS op het beenmerg immuuncel compartiment bij gezonde mannelijke vrijwilligers

Gepubliceerd: 25-07-2022 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

- Het onderzoeken van de (vroeg) effecten van i.v. LPS challenge model op het beenmerg en de volbloed immuun compartimenten, door: o Onderzoeken van de immuuncelsubtypes aanwezig binnen de myelo- en lymfopoiese in de beenmerg (=**beenmerg micro...**

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51456

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Beenmerg sampling om de effecten van i.v. LPS te beoordelen

Aandoening

- Overige aandoening
- Immunstoornissen NEG

Synoniemen aandoening

auto-immuunziekten, kanker, ontstekingsziekten

Aandoening

Oncology

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: CHDR funded study

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Beenmerg, Immuno-oncologie, LPS

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Volbloed samples
 - o Leukocyten differentiatie
 - o Flowcytometrie (neutrofielen, monocyttaire subsets, T-cellen, B-cellen, NK-cellen en dendritische cellen, activerings- en proliferatiemarkers)
 - o Cytokineanalyse (inclusief, maar niet beperkt tot TNF, IL-1 β , IL-6 en IL-8)
- Beenmergaspiratie en biopsie
 - o Flowcytometrie (d.w.z. neutrofielen, monocyttaire subsets, T-cellen, B-cellen, NK-cellen, dendritische cellen, myeloïde en lymfocyttaire progenitorcellen, myeloïde afgeleide suppressorcellen, van beenmerg afgeleide dendritische cellen, activerings- en proliferatiemarkers)
 - o Cytomorfologie (d.w.z. algemene celtelling, megakaryopoëse, erytropoëse, leukopoëse - myelo- en lymfopoëse)
 - o Immunohistologie van het beenmergbipt
- RNA-sequencing van volbloed- en beenmergsamples om het expressieprofiel van

(immuun)cellen vast te leggen

- Haalbaarheid

o Vragenlijst om de ervaringen van gezonde vrijwilligers na beenmergafname in kaart te brengen

o Demografische gegevens, leeftijd en werkstatus zullen worden verzameld

o Visuele analoge pijnschaal (VAS)

- Veiligheid en verdraagbaarheid

o Ongewenste voorvallen ((S)AE's) gedurende de studie bij elk studiebezoek (aantal, duur en ernst)

o Gelijktijdige medicatie gedurende de studie bij elk studiebezoek

o Vitale functies (polsslag (bpm), systolische bloeddruk (mmHg), diastolische bloeddruk (mmHg)) volgens het beoordelingsschema

o Klinisch laboratoriumonderzoek (hematologie, bloedchemie en urineonderzoek) volgens het beoordelingsschema

o ECG-parameters (hartslag (HR) (spm), PR, QRS, QT, QTcB, QTcF) volgens het beoordelingsschema

Secundaire uitkomstmaten

N.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een toenemend aantal immuno-oncologische studies beoogt beenmergpuncties op te nemen als (exploratief) eindpunt. Analyse van dit centrale compartiment in vergelijking met perifere compartimenten (b.v. bloed, huid, liquor) levert belangrijke immunologische en stamcelontwikkelingsinformatie op. Beenmergpuncties worden routinematig uitgevoerd in hematologische klinieken en kunnen ook worden uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers (HV). Bovendien kan het effect van lipopolysaccharide (LPS) challenge op verschillende immuuncelcompartimenten beter gekarakteriseerd worden met beenmerg (BM) sampling.

LPS vertegenwoordigt het prototype van een TLR4 agonist, en als zodanig dient het als een ideaal model voor het onderzoeken van lokale en systemische anti-inflammatoire verbindingen. Bovendien zijn TLR4 agonisten ook een haalbaar en momenteel onderzocht doelwit in immuno-oncologische studies. Het is bekend dat TLR4 receptoren tot expressie komen op verschillende subtypes van immuuncellen, en op tumorcellen. Bovendien zijn er steeds meer aanwijzingen dat de activatie van TLR4 in de tumor micro-omgeving (TME) zowel de anti-tumor immuniteit kan stimuleren als aanleiding kan geven tot immuunsuppressie en tumorprogressie. Het is aangetoond dat de wisselwerking tussen immuunsysteem en tumoren ook myeloïde-afgeleide suppressorcellen (MDSC) en beenmerg-afgeleide dendritische cellen (BMDC) betreft. Er wordt onderzoek verricht om deze van beenmerg afgeleide cellen te gebruiken voor therapeutische doeleinden in de immuno-oncologie.

Eerdere veranderingen in de beenmergnis (=beenmerg micro-omgeving) zijn onderzocht in het murine sepsis model (met LPS), maar waren meestal beperkt tot de andere immuuncel populaties en niet tot beenmerg afgeleide precursors. Er is een gebrek aan informatie over het effect van TLR4 agonisten op de immuuncelpopulaties die de huidige oncologische doelwitten zijn. Daarom moeten de effecten van de TLR agonisten op de beenmergnis (=beenmerg micro-omgeving) verder gekarakteriseerd worden.

Beenmergsamples zijn eerder uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers in Nederland en de effecten van in vivo systemische LPS challenge op neutrofiële cel subsets en eosinopenie werden onderzocht. Tot op heden is er geen andere beenmerg immuuncel fenotypering uitgevoerd met gebruikmaking van immuun challenge modellen.

Daarom zal de studie strategisch dienen als proof-of-concept van het gebruik van beenmergnis (=beenmerg micro-omgeving) voor toekomstige vroege fase proeven met gezonde vrijwilligers en patiënten in de immuno-oncologie. Potentiële toekomstige studies omvatten TLR agonisten en andere verbindingen.

Doel van het onderzoek

- Het onderzoeken van de (vroege) effecten van i.v. LPS challenge model op het beenmerg en de volbloed immuun compartimenten, door:
 - o Onderzoeken van de immuuncelsubtypes aanwezig binnen de myelo- en lymfopoïese

in de beenmergnis (=beenmerg micro-omgeving) voor en na LPS challenge

o Vergelijken van de tijdsafhankelijke veranderingen in immuuncelsubtypes die in het beenmerg zijn waargenomen, met de veranderingen die in het perifere bloed zijn waargenomen

o Onderzoeken van de upregulatie van ontstekingsactiveringsmarkers en proliferatiemarkers binnen myeloïde en lymfoïde lijnen voor en na LPS challenge

o Vergelijken van de effecten van twee verschillende LPS-doses (1 ng/kg vs. 2 ng/kg)

- Onderzoeken van de haalbaarheid, veiligheid en verdraagbaarheid van beenmergsamples bij gezonde vrijwilligers.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label studie om de effecten van de meervoudige doses (1 ng/kg en 2 ng/kg) van i.v. LPS challenge op het beenmergimmuuncompartiment te evalueren

Inschatting van belasting en risico

Specifieke post-procedurele risico's in verband met de beenmergafname procedure zijn zeldzaam en omvatten overmatig bloeden, infectie en langdurig ongemak op de beenmergpunctieplaats. Symptomen zoals pijn, vermoeidheid, reactie op de punctieplaats, misselijkheid, voorbijgaande lage bloeddruk, verstijving van het heupgewricht, moeilijkheden bij het lopen kunnen worden verwacht. Proefpersonen zullen onder toezicht in de klinische onderzoeksafdeling blijven tot ten minste 6 uur na de procedure of totdat de symptomen zijn verdwenen, indien nodig. Proefpersonen in deel B zullen tot 24 uur na toediening van LPS onder toezicht in de klinische onderzoeksafdeling blijven. Verder zullen proefpersonen met een klinisch significante voorgeschiedenis van trauma met waarschijnlijke schade aan de milt of een operatie aan de milt, of een voorgeschiedenis van heupfractuur of een operatie in het bekkengebied worden uitgesloten, evenals proefpersonen met een voorgeschiedenis van ernstige bloedingen (hemorrhagische diathese). Beenmergafname zal altijd worden uitgevoerd door geschoolde artsen die aantoonbare ervaring hebben met het afnemen van beenmerg.

Bovendien zijn de risico's in verband met de intraveneuze LPS challenge onder meer de on-target farmacologische en bijwerkingen die resulteren in een milde systemische ontstekingsreactie, die griepachtige symptomen kan veroorzaken (bv. koude rillingen, hoofdpijn, gevoeligheid voor licht, misselijkheid, myalgie en gewrichtspijn), verhoging van de kerntemperatuur en verhoging van de polsslag, met verlaging van de gemiddelde arteriële druk. De meeste symptomen zijn dosisgerelateerd en zullen naar verwachting binnen 12 uur verdwijnen, hoewel

hoofdpijn en misselijkheid nog enkele dagen aan kunnen houden. Proefpersonen zullen tot 24 uur of tot het verdwijnen van mogelijke symptomen in de klinische onderzoeksafdeling worden gecontroleerd. Als risicobeperking zullen deelnemers met eerdere deelname aan een systemische (i.v./geïnhaleerde) LPS challenge trial binnen een jaar, of met koortsachtige ziekte in de voorgaande 30 dagen, worden uitgesloten. Vitale functies en klinische tekenen van ontsteking zullen zorgvuldig worden gemonitord.

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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen

(Inclusiecriteria)

1. Mannelijke deelnemers tussen 18 en 35 jaar (inclusief), op het moment van ondertekening van de geïnformeerde toestemming.
2. Deelnemers die duidelijk gezond zijn, zoals vastgesteld door medische evaluatie met inbegrip van medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, laboratoriumonderzoek en ECG.
3. Een body mass index (BMI) tussen 18,0 en 30,0 kg/m² (inclusief), en een minimum lichaamsgewicht van 50 kg.
4. In staat zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en bereid zijn om te voldoen aan alle studiegerelateerde procedures.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Klinisch significante afwijkingen, naar het oordeel van de onderzoeker, in testresultaten (inclusief lichamelijk onderzoek, laboratoriumtests, ECG en vitale functies).
2. Voorgeschiedenis van medische aandoeningen die naar het oordeel van de onderzoeker de veiligheid van de deelnemer of de wetenschappelijke waarde van het onderzoek in gevaar kunnen brengen, een onaanvaardbaar risico voor de deelnemer vormen of het vermogen van de deelnemer om aan de onderzoeksprocedures te voldoen of zich aan de studiebeperkingen te houden, belemmeren.
3. Voorgeschiedenis van trauma die naar waarschijnlijkheid schade aan de milt heeft veroorzaakt of operatie aan de milt, of voorgeschiedenis van heupfractuur of operatie in het bekkengebied.
4. Eerdere deelname aan een systemische (i.v./geïnhaleerde) LPS challenge trial binnen een jaar voor de eerste studiedag.
5. Enige actieve ontstekings- of infectieziekte (bijv. parodontitis), met uitzondering van vel voorkomende virale- of schimmelinfecties van de huid, zoals plantaire wratten of voetschimmel.
6. Ziekte met koortsverschijnselen binnen 30 dagen voor het begin van de eerste studiedag.
7. Antibioticagebruik, operatie of ingreep door chirurg/tandarts binnen één maand voor de eerste studiedag.
8. Hemorragische diathese (snel blauwe plekken krijgen, epistaxis, gastro-intestinale bloedingen, voorgeschiedenis van ernstige bloedingen).
9. Klinisch significante hypertensie (gedefinieerd als systolische bloeddruk > 145 mmHg of diastolische bloeddruk > 90 mmHg, herhaaldelijk gemeten na 5 minuten rust liggend op de rug), of klinisch significante hypotensie (gedefinieerd als systolische bloeddruk < 90 mmHg of diastolische bloeddruk < 50 mmHg, herhaaldelijk gemeten na 5 minuten in rugligging in rust);
10. Klinisch significante afwijkingen in het 12-afleidingen-ECG (QRS-complex >

120 ms, PR-interval > 210 ms, QTcF-interval > 470 ms).

11. Positieve testresultaten voor hepatitis B, hepatitis C, HIV-antilichaam of een andere duidelijke ziekte die geassocieerd wordt met immuundeficiëntie.

12. Proefpersonen met een positief urinedrugsonderzoek/alcoholtestresultaat bij screening of eerste opname of een voorgeschiedenis van middelenmisbruik in de laatste 12 maanden voorafgaand aan het begin van het onderzoek.

13. Proefpersonen die meer dan 6 sigaretten of het equivalent daarvan in tabak per dag roken en niet bereid zijn om tijdens de onderzoeksperiode (van screening tot EOS) te stoppen met roken.

14. Bloedverlies of donatie van meer dan 500 ml bloed binnen 3 maanden voorafgaand aan de screening of donatie van plasma binnen 14 dagen voorafgaand aan de screening.

15. Deelname aan een investigational drug or device study binnen 3 maanden tussen de laatste dosering in de vorige studie en opname in de CRU in de huidige studie of meer dan 4 keer in het afgelopen jaar.

16. Vaccinatie binnen de laatste 3 maanden; COVID-19 vaccinatie (of infectie zoals bevestigd door een PCR-test) is toegestaan tot 4 weken voor opname in de CRU; COVID-19 boostervaccinatie is toegestaan tot 2 weken voor opname in de CRU.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 20-09-2022

Aantal proefpersonen: 13

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-07-2022
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	NL81720.056.22