

Een intradermale LPS challenge studie om de complement activatie in gezonde vrijwilligers te evalueren.

Gepubliceerd: 06-11-2023 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

Lokale complementactivatie/depositie na intradermale LPS-infectie evalueren

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53274

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

In vivo complement activatie na LPS challenge

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Dermatologisch challenge model, huid onstekingsmodel

Aandoening

Challenge model

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: CHDR funded

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: complement activatie, Gezonde vrijwilligers, Intradermaal, LPS-challenge

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Tolerabiliteit/veiligheidseindpunten:

Bijwerkingen (AE's)

Lokale tolerantie (erytheemgradatieschaal)

Farmacodynamische eindpunten:

Niet-invasieve maatregelen:

Perfusie door Laser speckle contrast imaging (LSCI)

Erytheem door Antera 3D-camera

Erytheem door klinische evaluatie (erytheemgradatieschaal)

Invasieve metingen:

Huidpunctiebiopsieën, eindpunten kunnen bevatten, maar zijn niet beperkt tot:

Histologie (HE), Immunofluorescentie/immunohistochemie: complement eiwitten zoals C3a, C3b, C3d, C4d, Properdin, C5b-9 and cellulaire markers (bv. MPO)

qPCR of RNA sequencing en/of eiwit-gebaseerde analyses voor lokale biomarkers

Secundaire uitkomstmaten

n/a

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een ontsteking is een reactie op beschadigd weefsel en/of ziekteverwekkers die resulteert in cellulaire activatie en het vrijkomen van cytokinen. Hoewel een ontsteking in principe een gezond proces is, kan een overmatige en/of slecht gereguleerde ontstekingsreactie in sommige gevallen schadelijk zijn voor de gastheer, wat het geval is bij veel ontstekingsziekten. Hyperactivatie van het complementsysteem kan een drijvende kracht zijn achter verschillende auto-immuunziekten en ontstekingsziekten. Daarom worden er onderzoeksproducten ontwikkeld voor de regulatie van complement. Een in vivo complementactiveringsmodel zou van groot voordeel zijn voor de vroege klinische evaluatie van de farmacologische activiteit van nieuwe complementgerichte onderzoeksgeneesmiddelen, maar een dergelijk model is momenteel niet beschikbaar.

Doel van het onderzoek

Lokale complementactivatie/depositie na intradermale LPS-infectie evalueren

Onderzoekopzet

Dit is een single-centre inflammatoire challenge studie om complementactivatie door intradermale toediening van LPS bij gezonde vrijwilligers te evalueren. Tien vrijwilligers (5 mannen, 5 vrouwen) krijgen lokaal LPS toegediend als challenge-stof, gevolgd door seriële biopsieën van de challenge-plek op baseline, 1, 3, 6, 9 en 24 uur na LPS. Vanwege de bekende voorbijgaande, lokale aard van de respons zal er geen follow-up bezoek plaatsvinden.

Inschatting van belasting en risico

Het algemene doel van deze studie is om de activering van het complement te evalueren na een lokale, intradermale LPS uitdaging in gezonde vrijwilligers, met als uiteindelijk doel om dit te ontwikkelen als een model voor toekomstige klinische evaluatie van complement-gerichte geneesmiddelen. Daarnaast zullen lokale biomarkers worden beoordeeld. Er wordt geen medisch voordeel verwacht van deze studie voor de deelnemende proefpersonen.

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. Gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen van 18 tot en met 45 jaar. Gezonde status wordt gedefinieerd als afwezigheid van bewijs van enige actieve of chronische ziekte na een gedetailleerde medische en chirurgische anamnese, een volledig lichamelijk onderzoek inclusief vitale functies, 12-lead ECG, hematologie, bloedchemie, bloedserologie en urineonderzoek. In het geval van onzekere of twijfelachtige resultaten kunnen tests die tijdens de screening zijn uitgevoerd, vóór de randomisatie worden herhaald om te bevestigen dat de proefpersonen in aanmerking komen of als klinisch irrelevant worden beoordeeld voor gezonde proefpersonen;
2. Body mass index (BMI) tussen 18 en 30 kg/m² en een minimumgewicht van 50 kg;
3. Fitzpatrick huidtype I-III (Kaukasisch);
4. Proefpersonen en hun vruchtbare partners moeten effectieve anticonceptie gebruiken (zie paragraaf 4.4.2) tijdens de duur van het onderzoek. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden gedefinieerd als alle vrouwen die fysiologisch in staat zijn om zwanger te worden, tenzij ze aan een van de volgende voorwaarden voldoen:
 - Postmenopauzaal: 12 maanden natuurlijke (spontane) amenorroe of 6 weken na chirurgische bilaterale oophorectomie met of zonder hysterectomie;
 - post-hysterectomie.
- *5. 5. In staat en bereid om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en te voldoen aan de studiebeperkingen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorgeschiedenis van pathologische littekenvorming (keloïd, hypertrofisch litteken) of keloïden of chirurgische littekens in het doelbehandelingsgebied van de bovenrug die naar de mening van de onderzoeker de dosering en/of meting in het onderzoek zouden beperken of verstoren;
2. Een huidige en/of terugkerende pathologische, klinisch significante huidaandoening hebben in het behandelgebied (d.w.z. atopische dermatitis); inclusief tatoeages;
3. Klinisch significante afwijkingen, zoals beoordeeld door de onderzoeker, in laboratoriumtestresultaten (waaronder lever- en nierpanels, compleet bloedbeeld, chemiepaneel en urineonderzoek). In het geval van onzekere of twijfelachtige resultaten kunnen tests die tijdens de screening zijn uitgevoerd, vóór de randomisatie worden herhaald om te bevestigen dat de

proefpersonen in aanmerking komen of als klinisch irrelevant worden beoordeeld voor gezonde proefpersonen.*

4. Het gebruik van immunosuppressieve of immunomodulerende medicatie binnen 30 dagen voorafgaand aan de inschrijving of gepland gebruik tijdens de loop van de studie;

5. Gebruik van topische medicatie (op recept of vrij verkrijgbaar [OTC]) binnen 30 dagen na toediening van het studiegeneesmiddel, of minder dan 5 halfwaardetijden (wat het langste duurt) in het lokale behandelgebied.

6. Deelname aan een onderzoek naar een geneesmiddel of hulpmiddel binnen 3 maanden voorafgaand aan de screening of meer dan 4 keer per jaar.

7. Verlies of donatie van meer dan 500 ml bloed binnen drie maanden voor de screening of donatie van plasma binnen 14 dagen voor de screening.

8. Enige voorgeschiedenis of huidige aanwezigheid van een (medische) aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, de veiligheid of therapietrouw van de patiënt in gevaar zou kunnen brengen of een succesvolle voltooiing van het klinische onderzoek door de patiënt zou kunnen verhinderen.

9. Systolische bloeddruk (SBP) hoger dan 140 of lager dan 90 mm Hg, en diastolische bloeddruk (DBP) hoger dan 90 of lager dan 50 mm Hg bij screening.*

10. 10. Abnormale bevindingen op het ECG in rust bij screening gedefinieerd als:*

-QTcF > 450 of < 300 ms voor mannen en QTcF > 470 of < 300 ms voor vrouwen;*

-merkbare bradycardie (HR < 45 spm) of tachycardie (HR > 100 spm) in rust;*

Persoonlijke of familiegeschiedenis van congenitaal lang QT-syndroom of plotselinge dood;*

-ECG met QRS en/of T-golf die ongunstig wordt geacht voor een consistent nauwkeurige QT-meting (bijv. neuromusculaire artefacten die niet gemakkelijk kunnen worden geëlimineerd, ritmestoornissen, enz.

kan worden geëlimineerd, ritmestoornissen, onduidelijke QRS-begin, T-golf met lage amplitude, samengevoegde T- en U-golven, prominente U-golven);*

-Aanwijzingen voor atriumfibrillatie, atriumflutter, compleet takblok, Wolf-Parkinson-White syndroom of pacemaker.*

11. Chronische infectie met HIV, hepatitis B (HBV) of hepatitis C (HCV). Een positieve HBV-oppervlakteantigeentest (HBsAg) bij screening sluit een proefpersoon uit.

12. Aanwezigheid van huidige of een voorgeschiedenis van lopende, chronische of terugkerende infecties of infectieziekten. Uitzondering voor plantaire wratten en onychomycose.

13. Auto-immuunziekte zoals multiple sclerose, inflammatoire darmziekte, reumatoïde artritis of andere immuun-inflammatoire ziekten.*
14. Overgevoeligheid voor dermatologische marker bij screening.
15. Huidige roker en/of regelmatige gebruiker van andere nicotinehoudende producten (bv. pleisters).
16. Voorgeschiedenis van of huidig drugs- of middelenmisbruik als significant beschouwd door de hoofdonderzoeker (of medisch gekwalificeerde aangewezenen), inclusief een positief drugsonderzoek in de urine.
17. Gebruik van geneesmiddelen op recept of vrij verkrijgbare geneesmiddelen binnen 7 dagen of 5 halfwaardetijden (de langste periode is van toepassing) voorafgaand aan de toediening van LPS, tenzij naar de mening van de onderzoeker de medicatie de onderzoeksprocedures niet verstoort of de veiligheid niet in gevaar brengt. Uitzondering voor voorgeschreven anticonceptiva en paracetamol in geval van lokale pijn.*
18. Gebruik van vitaminen, mineralen, kruiden en voedingssupplementen binnen 7 dagen voorafgaand aan de toediening(en) van LPS, of binnen minder dan 5 halfwaardetijden (wat het langst is), tot aan het follow-up bezoek;
19. Enige vaccinatie binnen de laatste 4 weken voor dag 1 of intentie om enige vaccinatie(s) te ontvangen voor de laatste dag van het follow-up bezoek.
20. Persoon met vruchtbaarheidspotentieel die zwanger is, borstvoeding geeft of van plan is zwanger te worden tijdens het onderzoek.**
21. Langdurige blootstelling van de onderzochte huid (rug) aan zonlicht (inclusief kunstmatige bruining) vanaf drie weken voorafgaand aan het onderzoek tot EOS.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	09-11-2023
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2023
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
CCMO	NL85105.056.23