

Een onderzoek naar een model waarin ontsteking van de huid wordt veroorzaakt door meerdere toedieningen van LPS in een gezonde vrijwilliger.

Gepubliceerd: 02-11-2023 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

Primaire Doelstellingen* Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van herhaalde intradermale LPS challenges bij gezonde vrijwilligers* Het evalueren van de lokale respons bij gezonde vrijwilligers na herhaalde intradermale LPS challenges met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55995

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Het effect van herhaaldelijke lokale LPS in gezonde vrijwilligers

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Challenge

Aandoening

Challenge model development

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Hoffmann-La Roche

Overige ondersteuning: F. Hoffmann-La Roche Ltd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Intradermaal, LPS, Veiligheid, Verdraagbaarheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

>Veiligheid:

- * Behandelingsernstige (ernstige) bijwerkingen ((S)AE's)
- * Veiligheidstesten (acute fase proteïnen (CRP), leukocytdifferentiatie)
- * Vitale functies (HR, BP)
- * NRS pijnscore

>Dermale beeldvorming/scoring:

- * Perfusie door Laser speckle contrast imaging (LSCI)
- * Erytheem door Antera 3D camera
- * Erytheembeoordelingsscore

>Blaar exsudaat analyse

- * Neutrofielen en monocytensubsets

Secundaire uitkomstmaten

>Dermale beeldvorming/scoring

- * Perfusie

*Erytheem

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Lipopolysaccharide (LPS) is een ontstekingsbevorderende stof die voorkomt op de buitenste celmembranen van Gram-negatieve bacteriën. Het beschermt deze bacteriën tegen fagocytose en lysis. LPS wordt herkend door de Toll-like receptor (TLR) 4 in een normaal functionerend immuunsysteem. Toediening van LPS aan gezonde vrijwilligers creëert een model waarin immuunreacties kunnen worden gemonitord en beïnvloed. LPS kan worden toegediend via intraveneuze, geïnhaleerde, nasale en intradermale routes. Intradermale toediening creëert een snelle, beperkte lokale ontstekingsreactie die gedetailleerde inzichten in de lokale immuunrespons mogelijk maakt (CHDR1752A, CHDR1752B, CHDR1912B, CHDR2136). In eerdere intradermale LPS-studies bij het CHDR werd LPS aangebracht op de onderarm.

Tot op heden werd bij intradermale LPS-studies waarin het vermogen van geneesmiddelen voor onderzoek ("investigational medicinal products, IMP's") om ontsteking op de challenge-plaats te verminderen werd getest, gebruikgemaakt van een parallelle controlegroep, waarbij elke proefpersoon slechts op één tijdstip na toediening van placebo of actief geneesmiddel met LPS werd gechallenged. Om dosis-responsinformatie te genereren voor het farmacodynamische effect van een IMP op de LPS-geïnduceerde ontsteking, moeten dus verschillende proefpersonen worden gebruikt voor de placebo en elk verschillend dosisniveau. Een alternatieve opzet zou zijn om de proefpersonen vóór toediening van de IMP bij aanvang met LPS te prikkelen en vervolgens na toediening van de IMP de blootstelling aan LPS op een andere huidplaats te herhalen, zodat elke proefpersoon zijn eigen controle wordt. Het is denkbaar dat een proefpersoon na de tweede LPS-uitdaging opnieuw wordt gedoseerd met een hogere dosis van de IMP en na een bepaalde periode opnieuw wordt uitgedaagd met LPS om opnieuw de farmacodynamische effecten te meten. Met deze uptitratieopzet kan één proefpersoon worden gebruikt als controle, lage dosis IMP en hoge dosis IMP om de effecten op LPS-geïnduceerde ontsteking te meten, waardoor het aantal proefpersonen voor een onderzoek mogelijk met een factor 3 wordt verminderd. Een bijkomend potentieel voordeel van de uptitratieopzet is een verminderde totale variabiliteit.

In deze studie willen we de veiligheid van herhaalde lokale LPS challenges evalueren en onderzoeken of immuuntolerantie voor LPS optreedt in de huid. Dit laatste zal beoordeeld worden door het rekruteren van monocytën en neutrofielen op de plaatsen van een intradermale LPS uitdaging uitgevoerd op D1, D15 en D29. Om de voorgestelde vervolgstudie met uptitratie van een IMP mogelijk te maken, moet de respons bovendien op zes verschillende toedieningsplaatsen worden beoordeeld. Daarom krijgen deelnemers in deze studie in de loop van de tijd meerdere intradermale LPS-injecties op de bovenrug. Proefpersonen krijgen één

extra injectie in de onderarm om het verschil in klinische respons tussen de onderarm en de bovenrug te beoordelen. Dit ontwerp maakt het mogelijk om de respons op herhaalde intradermale LPS binnen één deelnemer te bestuderen, evenals een vergelijking van de respons tussen intradermale LPS aangebracht op de onderarm en de bovenrug. Als een vergelijkbare immuunrespons wordt gezien op de D1, D15 en D29 tijdstippen, dan zouden toekomstige IMP studies dit ontwerp kunnen implementeren zodat elke proefpersoon als zijn eigen controle zou fungeren en ook gebruikt zou kunnen worden om de dosis-respons relatie vast te stellen.

Doel van het onderzoek

Primaire Doelstellingen

- * Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van herhaalde intradermale LPS challenges bij gezonde vrijwilligers
- * Het evalueren van de lokale respons bij gezonde vrijwilligers na herhaalde intradermale LPS challenges met een interval van 14 dagen.

Secundaire Doelstellingen

- * Lokale ontstekingsreacties op LPS vergelijken in de huid van de volar onderarm en de rug

Onderzoeksopzet

Dit is een single-center, herhaalde LPS challenge studie om de effecten van lokale intradermale LPS challenges over tijd te onderzoeken bij gezonde vrijwilligers. In totaal krijgen 8 proefpersonen elk 7 intradermale LPS-injecties (1 op de volaire onderarm en 6 op de bovenrug) voor niet-invasieve beeldvorming en om monocytinfiltratie te meten via suctieblaarvorming op de rug.

Onderzoeksproduct en/of interventie

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

Inschatting van belasting en risico

Hoewel proefpersonen geen direct medisch voordeel hebben van deelname aan het onderzoek, wordt LPS al meer dan 30 jaar veilig aan mensen toegediend en wordt het over het algemeen goed verdragen. Deze studie kan echter toekomstige studies met een geneesmiddel voor onderzoek (IMP) een uptitratieontwerp bieden, zodat één proefpersoon kan worden gebruikt als controle, lage IMP-dosis en hoge IMP-dosis om de effecten op LPS-geïnduceerde ontsteking te meten. Hierdoor kan het aantal proefpersonen voor een onderzoek mogelijk worden verminderd. Een bijkomend voordeel van het uptitratieontwerp is een verminderde algehele

variabiliteit.

In deze studie krijgen alle proefpersonen in totaal 7 intradermale LPS-injecties (5 ng per injectie) met een maximum van 3 injecties per studiedag. LPS is veel gebruikt als challenge-stof om een milde en reversibele ontsteking te induceren. In het onderzoek van Basran et al. (2013) kregen proefpersonen intradermale LPS-injecties met een dosis tot 15 ng per injectie (maximale dosis van 45 ng per proefpersoon in totaal). Dit leidde tot een kleine huidreactie met mild erytheem en oedeem. Er werden geen significante bijwerkingen van intradermale toediening van LPS waargenomen.

CHDR heeft verschillende onderzoeken uitgevoerd (CHDR1752A, CHDR1752B, CHDR1912B, CHDR2124, CHDR2136 en CHDR2149) met het intradermale LPS-injectiemodel om een lokale, milde en voorbijgaande huidreactie op te wekken. Proefpersonen kregen in totaal maximaal 4 injecties met een dosis van 5 ng per injectie. Er werden geen systemische bijwerkingen waargenomen. Bij sommige proefpersonen werd echter een lichte voorbijgaande stijging van circulerende leukocyten (voornamelijk neutrofielen) na intradermale toediening van LPS waargenomen, maar deze daalde binnen 48 uur tot de uitgangsniveaus. Toediening van intradermaal LPS bleek veilig te zijn en werd goed verdragen. Hoewel de totale dosis LPS die in deze studie wordt toegediend hoger zal zijn dan in eerdere studies in het CHDR (35 ng in totaal, verdeeld over 3 doseerdagen), wordt verwacht dat herhaalde blootstelling aan LPS niet tot extra veiligheidsproblemen zal leiden, aangezien de LPS-respons lokaal en van voorbijgaande aard is en er geen herhaalde blootstelling op dezelfde plaats zal plaatsvinden. Bovendien zal de maximale dosis die per dag wordt toegediend lager zijn dan in de vorige CHDR-studie⁵, met een totaal van 15 ng LPS op dag 1, en 10 ng LPS op dag 15 en 29. Bovendien is de geïnjecteerde LPS dosis (5 ng per injectie) veel lager dan de dosis die gebruikt wordt in i.v. LPS challenge studies.

De invasieve meting in deze studie bestaat uit blaarvorming. Dit wordt beperkt tot 6 blaren per proefpersoon. Om het risico op postinflammatoire hyperpigmentatie te minimaliseren, worden Fitzpatrick huidtypen 4-6 uitgesloten.

Contactpersonen

Publiek

Hoffmann-La Roche

Grenzacherstrasse .
Basel 1244070

CH

Wetenschappelijk

Hoffmann-La Roche

Grenzacherstrasse .
Basel 1244070
CH

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 tekenen van een actieve of chronische ziekte na een gedetailleerde medische en chirurgische anamnese, een volledig lichamelijk onderzoek inclusief vitale functies, 12-afleidingen ECG, hematologie, bloedchemie, bloedserologie en urineonderzoek. In het geval van onzekere of twijfelachtige resultaten kunnen de testen die tijdens de screening zijn uitgevoerd, vóór de inschrijving 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 moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de duur van het onderzoek;
5. In staat en bereid zijn 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 (onderarm en bovenkant rug) 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 (onderarm en bovenrug, d.w.z. atopische dermatitis); inclusief tatoeages;
3. Gebruik van immunosuppressieve of immunomodulerende medicatie binnen 30 dagen voorafgaand aan de inschrijving of gepland gebruik tijdens de loop van het onderzoek;
4. Bekende immunodeficiëntie
5. Gebruik van topische medicatie (op recept of vrij verkrijgbaar) in het lokale behandelgebied of medicatie die kan interfereren met de studiedoelen zoals beoordeeld door de onderzoeker binnen 30 dagen na toediening van het studiemedicijn, of minder dan 5 halfwaardetijden (wat het langst is).
6. Deelname aan een onderzoek naar een geneesmiddel of hulpmiddel binnen 3 maanden, of 5 halfwaardetijden als dat langer is, voorafgaand aan de screening of meer dan 4 keer in het afgelopen jaar.
7. Verlies of donatie van bloed van meer dan 500 ml binnen drie maanden voorafgaand aan de screening of donatie van plasma binnen 14 dagen voor de screening.
8. Elke (medische) aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, de veiligheid of therapietrouw van de patiënt in gevaar kan brengen of een succesvolle voltooiing van de klinische studie door de patiënt kan verhinderen.
9. Zwanger, een positieve zwangerschapstest, van plan zwanger te worden tijdens de uitvoering van het onderzoek, of borstvoeding geven.
10. Positief hepatitis B surface antigeen (HbsAg), hepatitis C antilichaam (HCV ab), of humaan immunodeficiëntie virus antilichaam (HIV ab) bij screening.
11. Een voorgeschiedenis van lopende, chronische of terugkerende infectieziekte
12. Overgevoeligheid voor dermatologische marker bij screening
13. Huidige roker en/of regelmatige gebruiker van andere nicotinehoudende producten (bijv. pleisters)
14. Voorgeschiedenis van of huidig drugs- of middelenmisbruik als significant beschouwd door de hoofdonderzoeker (of medisch gekwalificeerde aangewezen), inclusief een positief drugsonderzoek in de urine.
15. Aanwezigheid van huidige, klinisch relevante infecties
16. Enige vaccinatie binnen de laatste 4 weken voor dag 1. Het voornemen om enige vaccinatie(s) te ontvangen vóór de laatste dag van de follow-up.
17. Langdurige blootstelling van de onderzoekshuid (onderarm, rug) aan zonlicht (inclusief kunstmatig bruinen)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 07-11-2023

Aantal proefpersonen: 8

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-11-2023

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-11-2023

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	NL84863.056.23