

Evaluatie van de effecten van intraveneuze LPS bij gezonde mannelijke vrijwilliger op (neuro)inflammatoire biomarkers in CSF en bloed.

Gepubliceerd: 30-01-2025 Laatste bijgewerkt: 22-02-2025

Primaire doelstellingen: • De centrale ontstekingsreactie op IV LPS karakteriseren door biomarkers in CSF te meten • De systemische ontstekingsreactie op IV LPS karakteriseren door biomarkers in bloed te meten • CSF/Bloedverhoudingen voor elke...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Centraal zenuwstelsel infecties en ontstekingen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON57284

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Effect van intraveneuze LPS op (neuro)inflammatoire biomarkers

Aandoening

- Centraal zenuwstelsel infecties en ontstekingen

Synoniemen aandoening

neuro-ontstekingen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: CHDR

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: (neuro)inflammatie, biomarkers, intraveneus, LPS

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire doelstellingen:

- De centrale ontstekingsreactie op IV LPS karakteriseren door biomarkers in CSF te meten
- De systemische ontstekingsreactie op IV LPS karakteriseren door biomarkers in bloed te meten
- CSF/Bloedverhoudingen voor elke biomarker in de loop van de tijd karakteriseren

Primaire eindpunten:

- CSF-inflammatoire biomarkers, waaronder, maar niet beperkt tot IL-1 β , IL-18, IL-6, IL-8, TNF, CXCL10
- Systemische inflammatoire biomarkers, waaronder, maar niet beperkt tot IL-1 β , IL-18, IL-6, IL-8, TNF, CXCL10

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen:

- De complementactivatie na toediening van IV LPS evalueren.
- Evalueren of lumbaalpuncties een ontstekingsreactie veroorzaken.

Secundaire eindpunten:

- Complementactiveringsproducten (bijv. C3a, sC5b) in plasma

- CSF-inflammatoire biomarkers, waaronder, maar niet beperkt tot IL-1 β , IL-18, IL-6, IL-8, TNF, CXCL10

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Overmatige activatie van de ontstekingsreactie van het centrale zenuwstelsel (CZS) is in verband gebracht met een breed scala aan neurologische ziekten, waaronder multiple sclerose (MS), de ziekte van Parkinson (PD), de ziekte van Alzheimer (AD) en amyotrofische laterale sclerose (ALS). Bij deze ziekten leidt dysregulatie van perifere, systemische en centrale ontstekingscytokinesignalering tot vasculaire disfunctie en chronische activering van microgliacellen met daaropvolgende neuro-inflammatie en verlies van neuronale functie. Het toenemende bewijs voor de betrokkenheid van neuro-inflammatie bij CZS-ziekten heeft geresulteerd in de ontwikkeling van een breed scala aan onderzoeksproducten gericht op neuro-inflammatie. Een goed gekarakteriseerd, in vivo microglia-activatie-/neuro-inflammatiemodel zou nuttig zijn voor de vroege klinische evaluatie van de farmacologische activiteit van deze nieuwe verbindingen, maar is momenteel niet direct beschikbaar.

Lipopolysaccharide (LPS) is een groot molecuul dat zich op het buitenste membraan van gramnegatieve bacteriën bevindt. Het activeert de transmembraanreceptor toll-like receptor 4 (TLR4), wat leidt tot de activatie van de centrale transcriptiefactor nuclear factor-kB en secretie van pro-inflammatoire cytokinen zoals tumornecrosefactor (TNF), interferon gamma (IFN)- γ , IFN- α , interleukine (IL)-6, IL-1 β , IL-8, IL-17 en IL-23. Systemische toediening van LPS is ook in verband gebracht met activatie van het complementsysteem, dat, wanneer het hypergeactiveerd is, ook kan bijdragen aan de pathofysiologie van CZS-ziekten. Bij CHDR is het toedienen van intraveneuze (IV) LPS als challenge-middel een gevestigd model om op een gecontroleerde manier een systemische ontstekingsreactie te induceren. IV LPS is echter ook door andere onderzoekers gebruikt om microglia-activatie te induceren, wat werd beoordeeld door middel van positronemissietomografie (PET) 18 kDa translocatorproteïne (TSPO) hersenbeeldvorming. Als gevolg zou IV LPS een potentieel challenge-middel kunnen zijn voor het vaststellen van een neuro-inflammatiemodel.

Hoewel PET-TSPO-beeldvorming is gebruikt om microglia-activatie na toediening van IV LPS te beoordelen, zou het gebruik van bloed- en cerebrospinale vloeistof (CSF)-biomarkermetingen aanvullende en mogelijk meer gedetailleerde inzichten in het ontstekingsproces kunnen bieden. Er zijn echter geen studies

die systematisch neuro-inflammatoire biomarkers in CSF hebben onderzocht na toediening van IV LPS, wat heeft geleid tot een kenniskloof met betrekking tot de optimale timing van CSF-bemonstering en welke biomarkers moeten worden gemeten. Het aanpakken van deze kloof is essentieel om ons begrip van neuro-inflammatie te vergroten en dit potentiële in vivo neuro-inflammatiemodel te verfijnen voor toekomstige fase 1-studies, met name die waarin nieuwe verbindingen worden geëvalueerd die zich richten op neuro-inflammatie.

In deze studie willen we het potentieel van IV LPS als model voor neuro-inflammatie onderzoeken door zowel de centrale als perifere ontstekingsreactie te karakteriseren door analyse van ontstekingsmarkers in CSF en in bloed. Verder willen we de activatie van complementeiwitten evalueren. Daarnaast is een verkennend doel van deze studie om de permeabiliteit van de bloed-hersenbarrière te beoordelen na toediening van LPS, met als doel de ingewikkelde relatie tussen de bloed-hersenbarrière-verstoring, systemische ontsteking en neuro-inflammatie te verduidelijken.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

- De centrale ontstekingsreactie op IV LPS karakteriseren door biomarkers in CSF te meten
- De systemische ontstekingsreactie op IV LPS karakteriseren door biomarkers in bloed te meten
- CSF/Bloedverhoudingen voor elke biomarker in de loop van de tijd karakteriseren

Secundaire doelstellingen:

- De complementactivatie na toediening van IV LPS evalueren.
- Evalueren of lumbaalpuncties een ontstekingsreactie veroorzaken

Onderzoeksopzet

Dit zal een dubbel-blinde, gerandomiseerde, zoutoplossing-gecontroleerde, verkennende studie zijn. Het is een single-center, inflammatoire challenge studie, om neuro-inflammatie gemeten in bloed en CSF te evalueren na IV LPS toediening bij 27 gezonde mannelijke vrijwilligers. In deze studie zullen gezonde mannelijke vrijwilligers (in 3 subgroepen) 1,0 ng/kg IV LPS ontvangen als een challenge middel of een zoutoplossing (6:3) en CSF-bemonstering (1 baseline en 2 post-LPS toediening) en bloedafname zal worden uitgevoerd voor de detectie van zowel centrale als systemische ontsteking.

Inschatting van belasting en risico

Lasten

De lasten voor de deelnemers wordt beschreven in het schema voor de

studiebeoordelingen

- Veiligheids- en verdraagbaarheidsbeoordelingen, waaronder vitale functies, gewicht en lengte, lichamelijk onderzoek, electrocardiografie, verzameling van bloedmonsters
- Farmacodynamische beoordelingen, waaronder bloed (328.9 mL via een i.v. katheter geplaatst in een antecubitale ader in de arm, de katheter wordt opgehouden door een zoutoplossing na elke bloedafname) en CSF (22,5 mL) via een lumbaalpunctie.

Voordeel

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

Risicobeoordeling

Intraveneuze toediening van LPS kan leiden tot griepachtige symptomen (bijv. koude rillingen, hoofdpijn, gevoeligheid van de ogen voor licht, misselijkheid, myalgie en artralgie), toename van de kerntemperatuur en hartslag en afname van de gemiddelde arteriële druk. De meeste symptomen zijn dosisgerelateerd en verdwijnen binnen 2-6 uur.

Zoals bij elke studie waarbij toediening van exogene stoffen plaatsvindt, kunnen zeldzame bijwerkingen niet vooraf worden uitgesloten. Er zijn meldingen gedaan van een afname van de hartcontractiliteit na toediening van 4 ng/kg lichaamsgewicht, maar deze waren tijdelijk en verdwenen na 8 tot 12 uur. Het is opmerkelijk dat CHDR uitgebreide ervaring heeft met in vivo LPS-uitdagingen en in deze studie zullen we geen LPS-dosering van meer dan 1 ng/kg aan proefpersonen toedienen, waardoor de kans op het optreden van de genoemde bijwerkingen tot een minimum wordt beperkt.

Voor deze studie werd geconcludeerd dat een spinale katheter te belastend zou zijn voor de proefpersonen. Eerdere ervaringen bij CHDR hebben aangetoond dat er significant meer AE's zijn vergeleken met lumbaalpuncties. Het maximale aantal lumbaalpuncties per proefpersoon werd vastgesteld op drie per proefpersoon om voldoende gegevens te verzamelen om de onderzoeksvragen te beantwoorden, maar om de belasting zoveel mogelijk te beperken.

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 vrijwilligers van 18 tot en met 45 jaar. De gezondheidsstatus wordt gedefinieerd door de afwezigheid van bewijs van een actieve of chronische ziekte na een gedetailleerde medische en chirurgische voorgeschiedenis, een volledig lichamelijk onderzoek inclusief vitale functies, 12-lead ECG, hematologie, bloedchemie en urineonderzoek.
2. BMI in het bereik van 18 tot 30 kg/m², een minimum lichaamsgewicht van 50 kg.
3. In staat om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en bereid om alle studie-gerelateerde procedures na te leven.
4. Heeft het vermogen om goed te communiceren met de onderzoeker in de Nederlandse taal en bereid om de studiebeperkingen na te leven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere deelname aan een systemische (IV of geïnhaleerde) LPS-studie binnen een jaar vóór de eerste studiedag.

2. Antibioticagebruik, operatie of interventie door chirurg/tandarts binnen een maand vóór de eerste studiedag.
3. Elke klinisch significante koortsachtige ziekte 30 dagen vóór de start van de studie.
4. Elke actieve ontstekings- of infectieziekte (bijv. parodontitis) met uitzondering van onychomycose.
5. Elke ziekte die verband houdt met een verzwakt immuunsysteem, inclusief auto-immuunziekten. HIV, transplantatiepatiënten en actieve allergieën bij behandeling met medicatie. (niet actieve hooikoors is wel acceptabel)
6. Geschiedenis van trauma met waarschijnlijke schade aan de milt of operatie aan de milt.
7. Geschiedenis van sepsis, cardiovasculaire ziekte of maligniteit.
8. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van een afwijkend ECG, waaronder, maar niet beperkt tot, volledige linkerbundelblokkade, tweede- of derdegraads hartblokkade, bewijs van eerder myocardinfarct of enige andere afwijking die klinisch significant is naar de mening van de onderzoeker of uitsluitel door nauwkeurige interpretatie en berekeningen van hartintervallen (bijv. QT, QRS).
9. (Een voorgeschiedenis van) elke klinisch significante medische aandoening of afwijkingen, zoals beoordeeld door de onderzoeker.
10. Andere medische of psychologische aandoeningen die, naar de mening van de onderzoeker, een onnodig risico voor de proefpersoon kunnen opleveren of het verstoren van de mogelijkheid van de proefpersoon om het protocol te kunnen naleven.
11. Bewijs van klinisch significante lever- of nierfunctiestoornissen naar de mening van de onderzoeker, waaronder alanine aminotransferase (ALT) of aspartaat aminotransferase (AST) > 1,5 de bovengrens van normaal (ULN) of bilirubine > 1,5 ULN. Patiënten met het syndroom van Gilbert zonder bewijs van leverfunctiestoornissen kunnen meedoen aan het onderzoek.
12. Positieve testresultaten voor Hepatitis B, Hepatitis C, HIV-antilichaam of een andere duidelijke ziekte die verband houdt met immuundeficiëntie.
13. Gebruik van immunosuppressieve of immunomodulerende medicatie die de LPS-reactie beïnvloedt, zoals beoordeeld door de onderzoeker, binnen 30 dagen na toediening van LPS, of minder dan 5 halfwaardetijden (afhankelijk van welke langer is) of gepland voor gebruik tijdens de studie.
14. Gebruik van vitamines (inclusief vitamine D), mineralen, kruiden en voedingssupplementen binnen 7 dagen voorafgaand aan dosering en/of toediening van LPS of binnen minder dan 5 halfwaardetijden (afhankelijk van welke langer is), tot het einde van de studie. Gezien de lange halfwaardetijd van vitamine D is incidenteel gebruik toegestaan **tussen 5 halfwaardetijden (+/- 250 dagen) en 3 maanden voorafgaand aan toediening van LPS, indien de onderzoeker dit klinisch irrelevant acht.
15. Proefpersonen die meer dan 6 sigaretten of het equivalent in tabak per dag roken en niet bereid zijn om te stoppen met roken tijdens de onderzoeksperiode (vanaf de keuring tot het einde van het onderzoek).
16. Elke vaccinatie binnen de laatste 4 weken vóór dag 1 of de intentie om vaccinatie(s) te ontvangen vóór het einde van het onderzoek.
17. Ernstige bijwerking of ernstige overgevoeligheid voor een geneesmiddel.

18. Systolische bloeddruk (SBP) groter dan 140 of kleiner dan 90 mm Hg, en diastolische bloeddruk (DBP) groter dan 90 of kleiner dan 50 mm Hg bij keuring.
19. Proefpersonen met een positieve urinetest (cocaïne, amfetaminen, opiaten (morfine), benzodiazepinen en cannabinoïden) of alcoholtestresultaat bij keuring of eerste opname of een geschiedenis van middelenmisbruik.
20. Deelname aan een onderzoek naar een experimenteel geneesmiddel, apparaat of biomarker, meer dan vier keer per jaar, en de laatste dosering van het vorige onderzoek was binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden (afhankelijk van welke het langst is) voorafgaand aan de eerste LPS-dosering van dit onderzoek.
21. Verlies of donatie van bloed van meer dan 500 ml binnen drie maanden (mannen) voorafgaand aan keuring of intentie om bloed of bloedproducten te doneren tijdens het onderzoek.
22. Plasma donatie 14 dagen voor screening

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-03-2025
Aantal proefpersonen:	27
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
--------------	------------------

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-01-2025

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	NL87910.056.24