

Lange termijn follow up van de klinische en immunologische respons na therapeutische HPV 16 E6/E7 synthetische lange peptiden vaccinatie in vrouwen met HPV 16 positieve vulvaire intraepitheliale neoplasie graad 3

Gepubliceerd: 12-07-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Evalueren van de klinische en immunologische reacties in de lange termijn follow up van patienten met VIN 3 leasies die gevaccineerd zijn met het HPV 16 E6/E7 SLP vaccin ongeveer 3 jaar geleden.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Voortplantingsorgaanneoplasma maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON36101

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Lange termijn follow up van HPV 16 E6/E7 SLP vaccin in VIN 3 leasies

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasma maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk

Synoniemen aandoening

VIN, vulvaire intraepitheliale neoplasie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: HPV 16 E6/E7 SLP vaccin, Lange termijn follow up, Therapeutische vaccinatie, VIN

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Zowel de klinische als immunologische reactie in de follow up na vaccinatie zullen worden geevalueerd aan de hand van anamnese, histologie, HPV typering en bepaling van de HPV-specifieke T-cel reactie in perifere bloed T-lymfocyten. De immunologische data zullen worden vergeleken met de alle meetmomenten in de initiele trial en de klinische resultaten met de uitgangssituatie en de klinische situatie 24 maanden na vaccinatie.

Secundaire uitkomstmaten

Eventuele bijwerkingen relateerd aan vaccinatie, zowel lokaal als systemisch zullen worden geevalueerd om naast de effectiviteit ook de veiligheid van het vaccin te evalueren.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) is een chronische ziekte die meestal veroorzaakt wordt door het human papilloma virus (hrHPV), met name HPV type 16. Spontane regressie treedt slechts in minder dan 1.5% van de patienten op en het risico op progressie naar een maligniteit ligt rond de 9% zonder behandeling en

rond 4% na conventionele behandeling middels lokale excisie of lasertherapie. Bovendien hebben deze behandelmethodes hoge recidief cijfers van ongeveer 20%. Een T-cel respons speelt een belangrijke rol in het opruimen van een HPV infectie. De vroege oncogene proteïnen E6 en E7 komen tot expressie in (pre)maligne HPV laesies en zijn de belangrijkste targets voor het immuunsysteem die tevens de antigenen voor de immunotherapeutische benadering vormen om anogenitale HPV laesies te behandelen. Een synthetisch long overlapping peptide vaccine (SLP) tegen de HPV-16 oncogene-gecodeerde E6 and E7 proteïnen (HPV16-SLP) is ontwikkeld en verschillende fase I/II studies zijn uitgevoerd om de veiligheid en effectiviteit van het vaccin tegen HPV-16 geassocieerde anogenitale ziekte te testen. In een fase II klinische trial, waar 20 patiënten met HPV16 positieve hoog-gradige laesies (VIN 3) zijn behandeld met HPV16-SLP, werd een klinische respons van 79% en een complete en langdurige (>24 months) regressie van de laesie in 47% van de patiënten bereikt. Opvallend was dat de klinische uitkomst sterk gecorreleerd was met de HPV16-specifieke T-cel geassocieerde IFN γ -respons en met relatief kleinere VIN laesies bij aanvang van de studie. De groep van patiënten met kleinere laesies lieten een sterkere en bredere vaccin-geïnduceerde HPV16-specifieke proliferatieve reacties met hogere IFN γ (P = 0.0003) en IL-5 (P < 0.0001) levels zien in vergelijking met patiënten met grotere laesies. Deze respons werd karakteristiek vergezeld door een aparte piek in cytokine levels na de eerste vaccinatie. Dit is in tegenstelling tot de patiënten groep met grotere laesies die hogere frequenties van HPV16-specifieke CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) T cells (P = 0.005) lieten zien. Er werden geen ernstige bijwerkingen van de vaccinatie gerapporteerd alhoewel lokale bijwerkingen van de vaccinatieplekken zoals zwelling en verkleuring van de huid in de meerderheid van de gevaccineerde patiënten werden waargenomen. In sommige patiënten met lokale symptomen werden tekenen van een granulomateuze ontsteking gezien bij histologische beoordeling. In de huidige studie willen we zowel de klinische en immunologische lange termijn effecten van dit therapeutisch vaccin evalueren als de eventuele bijwerkingen van dit vaccin.

Doel van het onderzoek

Evalueren van de klinische en immunologische reacties in de lange termijn follow up van patiënten met VIN 3 laesies die gevaccineerd zijn met het HPV 16 E6/E7 SLP vaccin ongeveer 3 jaar geleden.

Onderzoeksopzet

Een prospectieve cohort studie

Inschatting van belasting en risico

Belasting en risico's voor proefpersonen zijn relatief laag gezien als relatief veilige interventies bestaande uit venapunctie en tweetal biopten. Patiënten zullen een vragenlijst toegestuurd krijgen en ze zullen verzocht worden naar de

polikliniek in LUMC te komen. Dit bezoek zal ongeveer 1 uur in beslag nemen waar een gynaecologische onderzoek en inspectie van de vaccinatieplekken plaats zal vinden. Er zal een biopt van de vulva genomen worden (zelfs in het geval van complete respons) alsmede indien aanwezig een biopt van de meest prominente vaccinatieplek. Het is voor verder onderzoek en ontwikkeling van therapeutisch HPV 16 E6/E7 SLP vaccin voor (pre)maligne anogenitale aandoeningen, van belang inzicht te krijgen in zowel de klinische als de immunologische lange termijn reactie op vaccinatie.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Postbus 9600
2300 RC Leiden
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Postbus 9600
2300 RC Leiden
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)

Patienten worden geïncludeerd die in initiele fase II studie hebben deelgenomen en een informed consent hebben getekend voor de huidige studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Er zijn geen exclusie criteria voor deze follow up studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 01-09-2011

Aantal proefpersonen: 19

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-07-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

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	NL36676.058.11