

Immunologische karakterisering van TLR-7 gemedieerde ontsteking en complementactivatie na langdurige blootstelling aan imiquimod bij gezonde vrijwilligers

Gepubliceerd: 30-11-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Primair- Immunologisch karakteriseren van imiquimod-geïnduceerde ontsteking na 7-daagse blootstelling van gezonde huid;- Het evalueren van lokale complement activering/deposities na een langdurige topische imiquimod challenge;- Evalueren van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51378

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

In vivo immuunactivatie na langdurige TLR-7 inflammatoire challenge

Aandoening

- Immuunstoornissen NEG
- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

complement activering, Ontsteking

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: CHDR sponsored study

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Complementactivatie, Immuunactivatie, Ontsteking, TLR7

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Cytokinen en immuuncellen in huidbiopten
- Lokale complementfactoren in huidbiopten
- Complementfactoren en activeringsmarkers in bloedmonsters

Secundaire uitkomstmaten

- Perfusie door LSCI
- Erytheem door Antera 3D en klinische evaluatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een ontsteking is een reactie op beschadigd weefsel en/of pathogenen die resulteert in cellulaire activatie en het vrijkomen van cytokinen. Hoewel ontsteking in principe een fysiologisch 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.

Toll-like receptoren behoren tot de familie van patroonherkenningsreceptoren (PRR's). Deze sterk conserved receptoren herkennen pathogeen-geassocieerde moleculaire patronen (PAMP's) en gevaar-geassocieerde moleculaire patronen (DAMP's). Detectie van PAMPs door mediators van de aangeboren immuniteit brengt meerdere componenten van het immuunsysteem in gang, waaronder het complementsysteem. Een onderdeel van het complementsysteem is een verzameling eiwitten (C5-C9) die, wanneer geactiveerd, aggregaten vormen die gaten veroorzaken in de celmembranen van microben, waardoor de cellen worden gedood door lysis. Het complementsysteem omvat ook serumglycoproteïnen die, wanneer

geactiveerd, de opname van micro-organismen door fagocyten bevorderen (opsonisatie). Als zodanig is het complementsysteem een eerste verdedigingslinie voor het bestrijden van ziekteverwekkers en het opruimen van apoptotische cellen. Wanneer het echter hyperactief is, is het een drijvende kracht achter verschillende autoimmun- en ontstekingsziekten, waardoor het een interessant doelwit wordt voor de ontwikkeling van geneesmiddelen. Een in vivo complementactiveringsmodel zou van groot nut zijn voor de klinische evaluatie van de farmacologische activiteit van nieuwe complement-gerichte onderzoeksmiddelen, maar een dergelijk model is momenteel niet beschikbaar.

Doel van het onderzoek

Primair

- Immunologisch karakteriseren van imiquimod-geïnduceerde ontsteking na 7-daagse blootstelling van gezonde huid;
- Het evalueren van lokale complement activering/deposities na een langdurige topicale imiquimod challenge;
- Evalueren van de systemische activatie van complement na blootstelling aan imiquimod

Secundair

- Het karakteriseren van de klinische respons op langdurige imiquimod challenge gedurende een 7-daagse imiquimod behandelingsperiode;

Onderzoeksopzet

Dit is een single-center, inflammatoire challenge studie bij gezonde vrijwilligers, om de immuuncel- en complementactivering door langdurige blootstelling aan imiquimod te evalueren. 10 vrijwilligers zullen imiquimod als challenge-agent toegediend krijgen op getape-stripte huid, gevolgd door meerdere biopten van de challenge-locaties. Bovendien zal één gebied gedurende 7 dagen met imiquimod worden behandeld en alleen in de loop van de tijd niet-invasief worden gevolgd (lokale perfusie en erytheem).

Onderzoeksproduct en/of interventie

ALDARA 5% creme

Inschatting van belasting en risico

Aldara 5% ®, op de markt sinds 1997, is een topiicale crème die 50 mg/g imiquimod bevat. Aldara is geregistreerd voor verschillende indicaties, waaronder basaalcelcarcinoom, actinische keratose en genitale en peri-anale wratten. Zie de samenvatting van de productkenmerken (SPC) in D2 voor aanvullende niet-klinische en klinische informatie. CHDR heeft de afgelopen 3 jaar meerdere topicale imiquimod challenge studies uitgevoerd, zonder enige

veiligheidsproblemen. In deze studies werd imiquimod toegepast in een dosering van 5 mg (100 mg Aldara®), met een maximum van 15 mg imiquimod (CHDR1430) en 60 mg (CHDR1631) per dag gedurende 2 of 3 opeenvolgende dagen. In deze studie zal imiquimod gedurende 7 opeenvolgende dagen worden toegepast. Per proefpersoon zullen vijf (5) gebieden op de rug met imiquimod worden behandeld.

Hoewel CHDR nog geen ervaring heeft met 7-daagse behandeling van IMQ, hebben studies bij kankerpatiënten aangetoond dat 7-daagse behandeling (zowel eenmaal daags als tweemaal daags) of zelfs 12 weken behandeling (eenmaal daags of 5 keer per week) goed worden verdragen. Bij de behandeling van Lentigo Maligna wordt imiquimod gedurende 12 opeenvolgende weken dagelijks toegepast. Niettemin zijn er enkele potentiële huidreacties, waaronder erytheem, oedeem, blaasjes, erosies/ulceraties, tranen/exsudaat, schilfering/schilfering/droogheid en korstvorming/korstvorming. Omdat CHDR geen eerdere ervaring heeft met toepassing van imiquimod gedurende 7 opeenvolgende dagen, moeten mogelijke huidreacties tijdens de behandeling zorgvuldig worden gecontroleerd. Dagelijks huidonderzoek door een getrainde arts zal plaatsvinden om het risico van ernstige huidreacties te beperken. Als er tekenen van ulceraties optreden, zal de behandeling met imiquimod onmiddellijk worden stopgezet. Elke lokale ontsteking veroorzaakt door imiquimod zal naar verwachting verdwijnen na beëindiging van de behandeling, zonder effecten op lange termijn.

Aangezien psoriasis-exacerbaties als gevolg van imiquimod-behandeling zijn beschreven, worden psoriasispatiënten en patiënten met andere auto-immuunziekten en huidziekten uitgesloten van deelname aan dit onderzoek om potentiële risico's tot een minimum te beperken.

Huidbiopten

Aangezien complementdepositie alleen histologisch kan worden beoordeeld, zijn huidbiopten in deze studie onmisbaar. De biopten zullen op een minimaal invasieve manier worden afgenomen. Aangezien de diameter slechts 4 mm bedraagt, zijn geen chirurgische hechtingen nodig. Proefpersonen met een donker huidtype (Fitzpatrick IV - VI) hebben een hoger risico op de ontwikkeling van hypertrofische littekens of keloïden, en zullen daarom niet in deze studie worden opgenomen.

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, 18 tot en met 45 jaar oud. De 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 met inbegrip van vitale functies, een ECG met 12 afleidingen, hematologie, bloedchemie, bloedserologie en urineonderzoek. In geval van onzekere of twijfelachtige resultaten kunnen de tests die tijdens de screening worden uitgevoerd, vóór de randomisatie worden herhaald om te bevestigen of de tests klinisch irrelevant worden geacht voor gezonde proefpersonen;
2. Body mass index (BMI) tussen 18 en 30 kg/m² en een minimumgewicht van 50 kg, inclusief;
3. Fitzpatrick huidtype I-III (Kaukasisch);
4. Proefpersonen en hun partners die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de duur van het onderzoek;
5. In staat en bereid zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en zich te houden aan de beperkingen van de studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen die in aanmerking komen, mogen bij de screening aan geen van de volgende uitsluitingscriteria voldoen:

1. Voorgeschiedenis van pathologische littekenvorming (keloïd, hypertrofisch litteken) of keloïden of chirurgische littekens in het doelbehandelingsgebied die naar het oordeel van de onderzoeker de dosering en/of meting in de proef zouden beperken of verstoren;
2. Gediagnosticeerd met psoriasis of familiegeschiedenis van psoriasis
3. Voorgeschiedenis van huidkanker (basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom, melanoom);
4. Een huidige en/of terugkerende klinisch significante huidaandoening hebben op de plaats van behandeling (bijv. atopische dermatitis); inclusief tatoeages;
5. Gebruik van immunosuppressieve of immunomodulerende medicatie binnen 30 dagen voorafgaand aan de inschrijving of gepland om te gebruiken in de loop van het onderzoek;
6. Gebruik van topische medicatie (op recept of vrij verkrijgbaar) binnen 30 dagen voor toediening van het studiegeneesmiddel, of minder dan 5 halfwaardetijden (welke van de twee het langst is) in het lokale behandelgebied;
7. Deelname aan een onderzoek met geneesmiddelen of hulpmiddelen binnen 3 maanden voorafgaand aan de screening of meer dan 4 keer per jaar;
8. Verlies of donatie van meer dan 500 ml bloed binnen drie maanden voorafgaand aan screening of donatie van plasma binnen 14 dagen voor screening;
9. Elke (medische) aandoening die naar de mening van de onderzoeker de veiligheid of de therapietrouw van de patiënt in gevaar zou kunnen brengen of een succesvolle voltooiing van de klinische studie door de patiënt zou kunnen verhinderen;
10. Elke vaccinatie binnen 30 dagen voorafgaand aan de eerste IMQ-dosering of gepland in de loop van het onderzoek, met uitzondering van vaccinatie voor SARS-CoV-2;
11. Vaccinatie voor SARS-CoV-2 binnen 14 dagen voorafgaand aan de eerste IMQ-dosering, of gepland in de loop van het onderzoek;
12. Chronische infectie met HIV, hepatitis B (HBV) of hepatitis C (HCV). Een positieve HBV-oppervlakte-antigeentest (HBsAg) bij screening sluit een proefpersoon uit;
13. Een voorgeschiedenis van voortdurende, chronische of terugkerende infectieziekte;
14. Huidige roker en/of regelmatige gebruiker van andere nicotinebevattende producten (bv. pleisters);
15. Drugs- of middelenmisbruik in de voorgeschiedenis of op dit moment dat door de hoofdonderzoeker (of een medisch gekwalificeerde aangewezen persoon) als belangrijk wordt beschouwd, inclusief een positieve drugsscreening in de urine.
16. Eerder gebruik van Aldara (imiquimod crème) 3 maanden voorafgaand aan het baselinebezoek;

- 17. Vrijwilligers met klinisch relevante infecties.
- 18. Overgevoeligheid voor dermatologische marker bij screening
- 19. Bruin worden door zonnebaden, overmatige blootstelling aan de zon of een zonnebank binnen 3 weken voor inschrijving.
- 20. Zwanger, een positieve zwangerschapstest, de intentie om zwanger te worden, of borstvoeding geven

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 12-01-2022

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: ALDARA 5% creme

Generieke naam: Imiquimod

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-11-2021

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2022
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
EudraCT	EUCTR2021-005429-26-NL
CCMO	NL79321.056.21