

Een open-label 8-weken proof-of-concept studie met thymosine- α 1 (thymalfasin) in de behandeling van primaire antistofdeficiëntie (PAD) geassocieerde stemmingsstoornissen (TIDAM).

Gepubliceerd: 19-01-2022 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Gebaseerd op de effecten van T α 1 op immuuncel functie, de gekende verstoringen in T lymfocyt aantallen en subsets in patiënten met CVID en de verhoogde prevalentie van stemmingsstoornissen in deze patiënten worden de volgende onderzoeksvragen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Immunodeficiëntiesyndromen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51992

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Thymosine- α 1 in immuundeficiëntie-geassocieerde stemmingsstoornissen

Aandoening

- Immunodeficiëntiesyndromen

Synoniemen aandoening

aangeboren afweerstoornis, Primaire immuundeficiëntie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Europese Unie; Horizon2020 project Moodstratification (2017)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 1, Immuundeficiëntie, Stemmingsstoornissen, Thymosine- α 1

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomst van deze studie is de stijging in het absolute en relatieve aantal perifere regulatoire T cellen, gemeten na 8 weken behandeling en 8 weken na beëindiging van de klinische studie/behandelperiode

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn de volgende:

Effectiviteit

- 1) Verandering in depressie scores (Hamilton Depression Scale (HAM-D) scores) op baseline, na 6 en 12 weken behandeling en 6 weken na beëindiging van de klinische studie
- 2) Verandering in vermoeidheidsscores (Fatigue Severity Scale (FSS)) op baseline, na 6 en 12 weken behandeling en 6 weken na beëindiging van de klinische studie
- 3) Toename/afname in het totaal aantal Th1, Th2 en Th17 cellen
- 4) Toename in de verhouding tussen naïeve en geheugen T helper cellen
- 5) Verandering in de balans tussen de Th17/regulatoire T cellen
- 6) Afname in expressie van inflammatoire genen (cluster 1 en 2 gen expressie

profielen) in circulerende leukocyten

7) Afname in circulerende levels hCRP, IL-6, CCL2, PTX-3, sCD25, SCF, BDNF

8) Verandering in gezondheid-gerelateerde kwaliteit van leven (als gemeten met behulp van de CVID_QoL Questionnaire)

Veiligheid

9) Frequentie en type bijwerkingen

10) Laboratoriumtesten: Gemiddelde verandering en frequentie van waarden buiten referentiewaarden

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Primaire antistof deficiëntie (PAD) is een overkoepelende diagnose waaronder verschillende primaire immuundeficiënties vallen, die allen gekenmerkt worden door een kwantitatieve en/of kwalitatieve stoornis in antistof productie {Quinti, 2016 #1}. Common variable immune deficiency (CVID) is de meest voorkomende symptomatische PAD in volwassenen {Geha, 2007 #2}.

Het klinisch beeld van CVID is zeer heterogeen en wordt onder andere gekenmerkt door infecties, auto-immuun complicaties, granulomateuze en inflammatoire ziekte en maligniteiten {Chapel, 2008 #3; Verma, 2015 #4}. De huidige behandelopties bestaan uit (profylactisch) antibiotica, immuunglobuline suppletie therapie en immuunmodulerende behandeling (immuunsuppressiva) {Bonilla, 2016 #5; Hoernes, 2011 #7; Kuruvilla, 2013 #6}.

Hoewel beperkt nader onderzocht, is wel bekend dat patiënten met CVID een hoger risico hebben op ontwikkeling van depressieve en/of angststoornissen. In een cohort van 96 patiënten met CVID, bleek tot een derde van deze patiënten een risico te lopen op ontwikkelen van depressie of angststoornissen {Hajjar, 2017 #9}. In een recent onderzoek onder meer dan 2500 patiënten met een PAD in de Verenigde Staten werd depressie ook vaker gerapporteerd dan in de gezonde bevolking {Hajjar, 2017 #9}. Eerder werd gesuggereerd dat het verhoogde risico op stemmingsstoornissen in patiënten met PADs gerelateerd is aan ziekte-geassocieerde morbiditeit (zoals infecties en auto-immuun ziekte) en (dientengevolge) verhoogd werk- of schoolverzuim en impact op het sociale leven.

Echter, in de afgelopen jaren is het duidelijk geworden dat een significant aantal patiënten met CVID, circa 20-25%, naast de bekende antistofdeficiëntie ook een verstoorde T lymfocytsubset distributie en functie hebben {Arandi, 2013 #12;Azizi, 2016 #10;Bateman, 2012 #13;Kutukculer, 2016 #11}. Dit verklaart niet alleen het verhoogde risico op virale infecties en autoimmuun complicaties in deze patiënten, maar is wellicht ook direct geassocieerd met het verhoogde risico op stemmingsstoornissen, aangezien in recente studies in patiënten met stemmingsstoornissen aangeboren T lymfocyt defecten werden gevonden die aanleiding geven tot afwijkende, auto-inflammatoire effecten van monocyten/macrofagen/microglia. Als gevolg daarvan raken frontaalkwab-hippocampus ontwikkeling en interactie gestoord hetgeen leidt tot ernstige stemmingsstoornissen. Partiele T cel defecten leiden tot maturatiedefecten in de CD4+ T helper celreeks en vooral tot verlaagde totaal aantallen regulatoire T cellen en Th17 cellen. De verstoorde cellulair immuunrespons kan derhalve een belangrijke rol spelen in stemmingsstoornissen {Grosse, 2016 #14;Snijders, 2016 #15}. Bovendien reageren patiënten met een unipolaire depressieve stoornis met ernstige T cel defecten niet op een behandeling met de conventionele anti-depressiva zoals selectieve serotonine-reuptake inhibitors (SSRIs) en de vraag doet zich voor of deze patiënten met een onderliggend T cel defect baat zouden kunnen hebben van een behandeling gericht op herstel van T cel aantal en/of functie.

Gebaseerd op het gelijktijdig voorkomen van stemmingsstoornissen en T lymfocytsubset verstoringen in CVID en de huidige kennis van T lymfocytsubset defecten, voornamelijk een verlaagd totaal aantal regulatoire T cellen, in stemmingsstoornissen, suggereren we dat herstel van het T lymfocyt compartiment in CVID stemmingsstoornissen kan verbeteren. Derhalve stellen we een klinische studie voor in deze patiënten met thymosine $\alpha 1$ (thymalfasin).

Thymosine $\alpha 1$ (T $\alpha 1$, thymalfasin) is een eiwit bestaande uit 28 aminozuren, fysiologisch voorkomend in het lichaam en initieel geïsoleerd als een van de componenten van een totaal thymushormoon preparaat. Dit preparaat bleek bij muizen, na verwijdering van de thymus, de immuuncelfunctie te herstellen. T $\alpha 1$ heeft sterke immuunmodulerende effecten. Deze effecten worden bewerkstelligd door interactie met zogenaamde Toll-like receptoren (TLR), een groep eiwitten betrokken in de regulatie van het innate immuunsysteem, en voornamelijk met TLR2 en TLR9 op dendritische cellen (DC) en voorloper T cellen {Romani, 2007 #24;Romani, 2006 #25}, activatie van intracellulaire signalering cascades zoals NF- κ B, p38 MAPK, en de MyD88-afhankelijke pathway {Bistoni, 1982 #26;Peng, 2008 #27;Zhang, 2005 #28}. T $\alpha 1$ is ook in staat om een pro-inflammatoire cytokine storm en autoimmuniteit te voorkomen door de activatie van indoleamine-2,3-dioxygenase in plasmacytoïde DCs, leidend tot een toename in het aantal regulatoire T cellen welke uiteindelijk de excessieve cytokine productie remmen {Romani, 2007 #24;Romani, 2006 #25;Xiang, 2014 #29}. Als gevolg van het immuunstimulerend effect van T $\alpha 1$, wordt verwacht dat deze compound een rol zou kunnen spelen in de behandeling van immuundeficiënties, voornamelijk in T lymfocyt gemedieerde immuundeficiënties. Hoewel deze compound

wordt geproduceerd door een farmaceutisch bedrijf, Sciclone, en geregistreerd is in Zuid-Oost Azië en China als een middel om efficiëntie van hepatitis vaccinatie te vergroten en voor de behandeling van diverse maligniteiten, is het slechts zeer sporadisch gebruikt in de behandeling van immuundeficiënties (met name door het niet beschikbaar zijn van deze compound in de Verenigde Staten en Europa). Tot op heden werd een kind met 22q11.2DS behandeld met Tα1 {Gupta, 1998 #30}. Bij dit 13-maanden oude kind werd voor en 3 maanden na starten van de behandeling met Tα1 bloed afgenomen en werd lymfocyten apoptose vergeleken met gezonde controles. Voor starten van de behandeling werd verhoogde apoptose gezien (verhoogd Fas en FasL, verlaagd Bcl-2 in zowel CD4 als CD8 cellen, verhoogde DNA fragmentatie); na behandeling met Tα1 daalde het aantal lymfocyten in apoptose. Ook de T lymfocyt respons (respons op mitogen) verbeterde na behandeling, en er werd een evidente klinische verbetering waargenomen, i.e. significante afname van het aantal infecties. Er werden in deze patiënt geen nadelige effecten van de behandeling waargenomen.

Doel van het onderzoek

Gebaseerd op de effecten van Tα1 op immuuncel functie, de gekende verstoringen in T lymfocyt aantallen en subsets in patiënten met CVID en de verhoogde prevalentie van stemmingsstoornissen in deze patiënten worden de volgende onderzoeksvragen opgesteld:

- 1) Herstelt Tα1 verstoorde T lymfocyt (regulatorische T cel) populaties in patiënten met CVID ?
- 2) Is Tα1 een effectieve behandeloptie in stemmingsstoornissen in patiënten met CVID met verstoorde T lymfocyt populaties?

Primaire doel

Het primaire doel van deze studie is om in patiënten met CVID met stemmingsstoornissen of Tα1 effect heeft op toename in het absolute en relatieve aantal regulatorische T cellen.

Secundaire doelen

Secundaire doelen zijn

- Veranderingen in T lymfocyt subset patronen
- Veranderingen in de waarden van ontstekingsmarkers
- Verbetering in depressie, vermoeidheid en kwaliteit van leven scores
- Beoordeling van bijwerkingen/adverse events

Onderzoeksopzet

Een open-label, single center, 8-weeken proof-of-concept klinische trial met thymosine-α1 (thymalfasin) in 20 patiënten met common variable immune deficiency geassocieerde stemmingsstoornissen.

Patiënten zullen behandeld worden volgens onderstaand schema:

Thymosine- α 1 (Zadaxin) 1.6 mg subcutaan dagelijks gedurende 1 week, aansluitend twee keer per week gedurende 7 weken

Onderzoeksproduct en/of interventie

In deze 8-weken open-label studie zullen patiënten gedurende 8 weken worden behandeld met Zadaxin, initieel een week dagelijks en aansluitend gedurende 7 weken 2 x per week een subcutane injectie met 1.6 mg Zadaxin.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers zullen worden gescreend op geschiktheid voor participatie aan deze studie op de polikliniek van het ziekenhuis waar zij onder behandeling zijn.

Tijdens baseline visite en visites op 8 en 16 weken na starten van de studiebehandeling zullen bloedafnames worden verricht (43 ml per keer) en vragenlijsten moeten worden ingevuld.

De studiemedicatie is geregistreerd in meerdere landen en er zijn nauwelijks bijwerkingen van dit medicijn beschreven in eerdere studies

Ook in de klinische praktijk elders worden/zijn nauwelijks bijwerkingen gerapporteerd

Voordelen voor de patiënten zijn de mogelijke klinische verbeteringen in de stemmingsstoornissen, door introductie van een immuunmodulerende, gerichte behandeling, zonder belangrijke bijwerkingen

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015GD
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)

Common variable immunodeficiency (CVID), met een diagnose gesteld op basis van de diagnostische criteria volgens de European Society for Immunodeficiencies (ESID) 2014, in overeenstemming met de International Union of Immunological Societies (IUIS).

Aanwezigheid van een depressieve stemmingsstoornissen, vastgelegd met de Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) (Boven 12)

Leeftijd tussen 18 en 75 jaar

In geval van gelijktijdig gebruik van klassieke (tricyclische) of niet-tricyclische antidepressiva (SSRI, SNRI, MAOI, anders), met of zonder stemmingsstabilisator: in stabiele dosering gedurende tenminste 12 weken voorafgaande aan inclusie in de studie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Actieve/gelijktijdig aanwezige autoimmuunziekte
- Nierfunctiestoornissen met een geschatte klaring van minder dan 30 ml/min (gebruikmakend van CKD-EPI of MDRD formule)
- Levertestafwijkingen, i.e. onverklaarde en persisterende leverfunctiestoornissen
- Laboratoriumafwijkingen op visite voor starten van behandeling met een of meer van de volgende afwijkingen: transaminases >2x boven de maximale normaalwaarde en/of bilirubine >2x boven de maximale normaalwaarde
- Cardiale dysfunctie (met linkerventrieklejectiefractie <45%) en/of longfunctiestoornissen met een FVC <50% van normal
- Historie van hartfalen, symptomatisch coronairlijden, ventriculaire

tachyarritmie, stentplaatsing, coronairarterie bypassoperatie en/of hartinfarct

- Gebruik van andere geneesmiddelen in wetenschappelijk onderzoek voor starten van deze studie (minimal 5x halfwaardetijd of 30 dagen voorafgaande aan start onderzoek)
- _Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor de studiebehandeling of geneesmiddelen van dezelfde klasse
- Zwangerschap of lactatie
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd, tenzij er adequate anticonceptie wordt gebruikt, tijdens en tot 2 dagen na gebruik van de studiemedicatie

Effectieve anticonceptie methoden zijn de volgende:

- Geheelonthouding (Indien dit in overeenstemming is met de voorkeur en lifestyle van de patient. Periodieke onthouding (obv kalender, ovulatie, temperatuurscurve, postovulatie methode) is geen acceptabele methode van anticonceptie
- Vrouwelijke sterilisatie (operatieve bilaterale verwijdering van ovaria met of zonder uterusverwijdering) of totale baarmoederverwijdering of ligatie van tubae ovariae minstens 6 weken voorafgaande aan starten van de studiebehandeling. In geval van enkel ovariectomie alleen indien de reproductieve status van de vrouw is vastgesteld door vervolgen van hormoonlevels
- Mannelijke sterilisatie (minimaal 6 maanden voor screening). Voor vrouwelijke studiepactenten dient de gesteriliseerde partner de enige partner te zijn
- Gebruik van orale, geïnjecteerde of geïmplanteerde hormonale preparaten voor anticonceptie of plaatsing van een intra-uteriene device (IUD) of intrauterien systeem (IUS) of andere vormen van hormonale anticonceptie met vergelijkbare effectiviteit(kans op falen kleiner dan 1%), bijvoorbeeld een hormonaafgevende vaginale ring of transdermale hormonale anticonceptie
- In geval van orale anticonceptie dienen vrouwen minimaal stabiel dezelfde pil te gebruiken gedurende minimaal 3 maanden voor starten van de studiebehandeling
- Vrouwen worden post-menopausaal en onvruchtbaar verondersteld indien zij 12 maanden natuurlijke (spontane) amenorrhoe hebben met een bijpassend klinisch profiel (leeftijdspassend, voorgeschiedenis van vasomotore symptomen) of indien zij een operatieve bilaterale ovariectomie hebben ondergaan (met of zonder uterusextirpatie), totale hysterectomie of ligatie van de tubae minstens 6 weken tevoren. In geval van enkel ovariectomie alleen indien de reproductieve status van de vrouw is vastgesteld door vervolgen van hormoonlevels,
- Maligniteit in de laatste 5 jaar voorafgaande aan starten van studie, behalve gereserceerde basal of plaveiselcelcarcinoom van de huid, behandelde cervicale dysplasia
- Een psychologische, familiale, sociologische of geografische situatie die mogelijke compliantie aan de studie in de weg staat
- Elke conditie of behandeling welke in de ogen van de hoofdonderzoeker een patient aan een onacceptabel risico blootstelt

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-03-2022
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Zadaxin
Generieke naam:	Thymalfasine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2021-003327-15-NL
CCMO	NL78339.078.21