

Klinische en immunologische effecten van Imiquimod en HPV-vaccinatie in vergelijking met Imiquimod alleen bij vrouwelijke patiënten met Usual type VIN: onderzoek naar het werkingsmechanisme.

Gepubliceerd: 23-03-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Hoofddoelen: (1) Evaluatie van de effectiviteit van vaccinatie tegen HPV 16, 18, 6 and 11 gevolgd door lokale applicatie met imiquimod 5% crème, vergeleken met imiquimodbehandeling alleen, in usual type VIN, (2) evaluatie van de systemische en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Virale infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON33950

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Effecten van HPV-vaccinatie en imiquimod bij Usual type VIN

Aandoening

- Virale infectieziekten
- Voortplantingsorgaan- en urogenitale neoplasmata, geslacht niet-gespecificeerd NEG
- Huid- en onderhuidaandoeningen

Synoniemen aandoening

premaligne afwijking van de schaamlippen, vulvaire intraepitheliale neoplasie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Sanofi Pasteur

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: gardasil, hoog risico HPV, imiquimod, VIN

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat is de klinische respons op de behandeling van VIN lesies na einde van de imiquimod behandeling en de laatste vaccinatie, gemeten naar 1) een reductie in de oppervlakte van de lesie, 2) histologische regressie van usual type VIN naar *gezond* vulvair weefsel en 3) verlichting van symptomen.

Andere primaire uitkomstmaten zijn de afwezigheid van HPV DNA in oorspronkelijke VIN lesies na behandeling en normalizatie van het aantal immunocompetente cellen en de productie van cytokines in perifeer bloed en door Perifere Bloed Mononucleaire cellen (PBMCs)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn aanwezigheid van antilichaam titers tegen HPV 16, 18, 6 and 11.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Usual-type ofwel HPV-gerelateerde Vulvaire Intraepitheliale Neoplasie (VIN) is een premaligne aandoening welke wordt veroorzaakt door een persisterende

infectie met Humaan Papilloma Virus (HPV). Het is van belang deze aandoening pro-actief te behandelen.

Recentelijk heeft onze onderzoeksgroep in The New England Journal of Medicine kunnen rapporteren over een succesvolle studie waarbij patiënten met usual type VIN werden behandeld met imiquimod 5% creme, welke de cellulaire immuunrespons verbeterde. 35% van de patiënten bleek na een behandeling van 16 weken volledig te zijn genezen en in nog eens 46% van de patiënten was sprake van een significante reductie in de grootte van de lesie. Daarnaast kon na behandeling met imiquimod het HPV virus niet meer worden gedetecteerd in de lesie bij 58% van de patiënten. Vanwege deze bevindingen wordt imiquimod als voorkeursbehandeling voor Usual type VIN door ons aanbevolen.

In het huidige voorstel willen wij de effectiviteit van imiquimod verder vergroten door het te combineren met vaccinatie tegen HPV. De rationale hierachter is dat we op deze manier verschillende aspecten van het cellulaire immuunsysteem verder activeren; imiquimod bindt aan TLR 7 en 9, activeert dendritische cellen om cytokines te produceren, wat resulteert in een influx van immunocompetente cellen in het te behandelen gebied. Vaccinatie induceert daarnaast een systemische cellulaire respons door dendritische cellen te activeren om antigeen te presenteren aan naïeve T-cellen. Op deze manier wordt de cellulaire immuunrespons verder versterkt en dit zal naar verwachting leiden tot volledige genezing van een hoger percentage van de patiënten.

Doel van het onderzoek

Hoofddoelen: (1) Evaluatie van de effectiviteit van vaccinatie tegen HPV 16, 18, 6 and 11 gevolgd door lokale applicatie met imiquimod 5% crème, vergeleken met imiquimodbehandeling alleen, in usual type VIN, (2) evaluatie van de systemische en lokale immuunrespons in beide behandelingen en (3) evaluatie van het effect van de behandelingen op de aanwezigheid van HPV DNA in VIN lesies. Nevendoelen: Evaluatie van het effect van vaccinatie tegen HPV 16, 18, 6 en 11.

Onderzoeksopzet

De studie is een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbel-blinde proof of principle studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Geïnccludeerde patiënten zullen dubbelblind worden gerandomiseerd in twee groepen: één groep wordt behandeld met imiquimod crème en HPV-vaccinatie en één groep wordt behandeld met imiquimod crème en placebo vaccinatie (fysiologische zoutoplossing). Vaccinatie zal in 3 doses plaatsvinden in week 0, 8 en 24. Imiquimod zal worden aangebracht op de lesies tweemaal per week gedurende 16 weken (week 8-24). Gedurende de behandeling zullen alle patiënten elke 4 weken klinisch worden geëvalueerd en tevens 7 maanden na het begin van de imiquimod behandeling.

Inschatting van belasting en risico

Risico's en belasting voor de patiënt zijn onder andere verbonden aan de protocol procedures, zoals toediening van het vaccin, bloedafname en het verrichten van biopsieën. Hoewel deze procedures routine zijn en verricht worden door medisch gekwalificeerd personeel, kunnen ze bijwerkingen geven. De verwachting is echter dat deze procedures over het algemeen goed worden verdragen.

Daarnaast zijn risico's verbonden aan de studiemedicatie in de vorm van bijwerkingen. Bijwerkingen van Gardasil zijn roodheid, pijn, zwelling, jeuk of bloeding op de injectieplaats en algemene reacties als koorts en moeheid. Zeldzame complicaties zijn urticaria en bronchospasme (<0.01%).

Bijwerkingen van imiquimod zijn roodheid, zwelling en een brandend of jeukend gevoel op de plaats van applicatie. Deze bijwerkingen worden in het algemeen goed verdragen en zijn reversibel wanneer de medicatie wordt gestaakt.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's-Gravendijkwal 230
3015 CE Rotterdam
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's-Gravendijkwal 230
3015 CE Rotterdam
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)

- Histologisch bevestigde 'usual type' VIN, zonder invasie
- eerdere behandeling met imiquimod voor 12-16 weken met een getoonde partiele respons op deze behandeling gedefinieerd als een reductie in de grootte van de lesie van 26%-99%
- de patiënt is bereid adequate anticonceptie te gebruiken gedurende de studie indien van toepassing
- 18 jaar of ouder

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- (micro)invasief carcinoom
- zwangerschap en/of borstvoeding
- vulvacarcinoom in de voorgeschiedenis
- Histologisch gedifferentieerde (= niet HPV gerelateerde) VIN
- Andere behandeling van VIN of condylomata acuminata < 1 maand voor het begin van de studie
- overgevoeligheid voor een van de componenten van het vaccin of imiquimod creme
- psoriasis of een andere inflammatoire dermatose van de vulva
- immuungecompromiteerd (HIV, corticosteroiden gebruik)
- Geen begrip van Nederlandse taal
- Partiële responders die ziekte-vrij zijn aan het begin van de studie t.g.v. een andere behandeling voor VIN

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2
Type: Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel: Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	98
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Aldara creme, 5%
Generieke naam:	Imiquimod
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR2008-008251-42-NL
CCMO	NL26014.000.09