

Werking en veiligheid van Citrus/Cydonia comp.® 1% injectie oplossing bij patiënten met seizoensgebonden allergische rhinitis door graspollen: Een gerandomiseerd, dubbel-blind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek

Gepubliceerd: 19-02-2010 Laatste bijgewerkt: 02-05-2024

1. klinische relevante vermindering van hooikoorts klachten aantonen bij gebruik van Citrus/Cydonia comp subcutane injecties
2. de veiligheid van de behandeling onderzoeken
3. het effect op de immunologische parameters onderzoeken
4. ontwikkelen en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON34862

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De CiSAR studie

Aandoening

- Overige aandoening
- Allergische aandoeningen

Synoniemen aandoening

graspollen allergie, hooikoorts

Aandoening

aandoeningen op keel, neus en oor gebied

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Weleda AG
Overige ondersteuning: Weleda AG

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: graspollen allergie, immunotherapie, kruidengeneesmiddel, placebogecontroleerd effectonderzoek

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Dagen met symptomen onder controle definieerd door:

a) Een Totale Symptoom Score van ≤ 8 (blootgesteld aan een gemiddelde pollensterkte van 20-50) of ≤ 12 (blootgesteld aan een gemiddelde pollensterkte van > 50)

en

b) Geen gebruik van noodmedicatie

in de verum group vergeleken met de placebo group in de laatste 2 weken van de behandeling

Secundaire uitkomstmaten

1. Totaal gebruik van noodmedicatie gedurende de gehele behandelings periode.

2. Relevante veranderingen in de volgende seizoensgebonden allergische rhinitis gerelateerde immunologische parameters: IL-10, IL-12, IL-1 β , TNF α , IFN- γ , IL-5, IL-13 and IL17A.

3. Verschil in aantal uitvallers tussen de verum en de placebo groep.

4. Veiligheid: Bijwerkingen en laboratoriumwaarden (bloed en urine).

5. Ontwikkeling van een immuun regulatie model dat optimaal onderscheid kan maken tussen (ernst van) hooikoorts en niet-hooikoorts en immunologische en klinische veranderingen kan voorspellen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Vanwege de hoge prevalentie van hooikoorts en een significant aantal hooikoorts patiënten met ernstige symptomen dat resistent is tegen de gebruikelijke therapie (antihistaminen en corticosteroiden neusspray) (Wilson et al. 2005) is er ruimte en noodzaak om nieuwe behandelings concepten te ontwikkelen. Citrus/Cydonia comp. is een antroposofisch geneesmiddel, dat citroensap bevat (Citrus limon, succus) en een extract van kweepeer (Cydonia oblonga, fructus rec., 1:2.1). Al meer dan 80 jaar wordt Citrus/Cydonia comp. voorgeschreven bij hooikoortsklachten. In verschillende Europese lidstaten is Citrus/Cydonia comp. op de markt onder de merknaam *Gencydo®* voor de preventie en behandeling van allergieën, met name die betrekking hebben op de luchtwegen, zoals hooikoorts. Een empirisch onderzoek naar klinische ervaring, uitgevoerd bij een groep van 39 Nederlandse huisartsen, laat zien dat subcutane injecties met Citrus/Cydonia comp. effectief is (Bruin et al., 2001). Ten eerste lijkt het dat er een blijvend effect van de behandeling met Citrus/Cydonia comp. ervaren wordt, wat betekent dat de patiënten aangeven minder last te hebben van de hooikoortsklachten en zelfs dat ze klachten vrij zijn geworden. Ten tweede vindt dit effect plaats binnen een periode van twee weken tot aan drie maanden na de behandeling. Ten derde, wordt het optimale effect bereikt na een behandeling van een aantal jaren. In een therapeutisch causaliteits report, worden positieve effecten gezien van behandeling met Citrus/Cydonia comp. bij een groep van 13 hooikoorts patiënten (Baars et al 2005). Bij de meeste patiënten werd de Citrus/Cydonia comp. injecties gegeven voor en tijdens het hooikoortsseizoen, waarbij de ernst van de hooikoortssymptomen niet verergerde tijdens het hooikoorts seizoen. Daarbij gaf 69% van de patiënten een verbetering aan tov hun symptomen. Daarnaast laat ook een prospectieve observationele studie positieve resultaten zonder bijwerkingen zien bij de

behandeling met Citrus/Cydonia comp. neus spray bij hooikoortsklachten bij 140 patiënten (Rother and Oexle, 2008).

Recent zijn de onderliggende immunologische werkingsmechanismen behorende bij de positieve effecten van Citrus/Cydonia comp. bij patiënten met hooikoorts bestudeerd door Baars and Savelkoul (2008). Citrus/Cydonia comp. liet een selectief effect zien op de differentiatie van de T-cellen doordat ze meer IL-10 dan IL-12 gingen produceren. Verder had het ook een effect op de inductie van de regulatoire T-cellen (IL-10 producerend). Daarom werd er geconcludeerd dat Citrus/Cydonia comp. potentieel de verstoorde immuunbalans van hooikoortspatiënten kan herstellen door modulatie van de Th1-Th2 balans. Deze immunotherapeutische potentie en de positieve resultaten van de observationele studies, vormen de rationale om de effecten van Citrus/Cydonia comp. bij hooikoorts verder te evalueren.

Recent werd aangetoond in een vergelijkende studie naar twee toedieningsroutes dat Citrus/Cydonia comp. 1% subcutane injecties betere klinische resultaten lieten zien bij de ernst van hooikoortsklachten dan de Citrus/Cydonia comp neusspray. De subcutane route was ook meer effectief bij de differentiatie en inductie van (regulatoire) T-cellen en het moduleren van de balans tussen het Th1 and Th2 systeem (Baars et al., 2009).

Gebaseerd op bovenstaande overwegingen, zou Citrus/Cydonia comp. een effectieve en veilige behandeling kunnen zijn bij hooikoorts klachten. Door het selectieve effect op de immunologische werkingsmechanismen zou Citrus/Cydonia comp. de verstoorde immuun status kunnen herstellen door de Th1-Th2 balans te moduleren.

Doel van het onderzoek

1. klinische relevante vermindering van hooikoorts klachten aantonen bij gebruik van Citrus/Cydonia comp subcutane injecties
2. de veiligheid van de behandeling onderzoeken
3. het effect op de immunologische parameters onderzoeken
4. ontwikkelen en valideren van een immunologisch model

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd, dubbelblinde, placebo gecontroleerd vergelijkend klinisch onderzoek met twee parallele behandelgroepen met hooikoorts patiënten en een epidemiologische referentie groep van gezonde vrijwilligers

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na een periode van 2 weken (zonder hun gebruikelijke hooikoorts medicatie) zullen de patiënten gerandomiseerd worden voor de 6 weken behandel / interventie periode. Of: 6

weken lang 2 keer per week een subcutane injectie met Citrus/Cydonia comp.® or: 6 weken lang 2 keer per week een subcutane injectie met 0.9% zoutoplossing (placebo)

Inschatting van belasting en risico

Patienten:

In de 2 weken voorafgaande aan de studie kunnen de deelnemende patienten niet hun gebruikelijke hooikoortsmedicatie gebruiken, wat kan leiden in een toename van hooikoortsklachten. (Voor patienten die behandeld werden met cromoglycaten is deze periode zelfs 4 weken). Ze kunnen wel door het onderzoek verstrekte noodmedicatiegebruiken (antihistaminicum) volgens de protocol richtlijnen gedurende de acht weken van de studie.

Alle deelnemende patienten krijgen 2 keer per week een subcutane injectie gedurende 6 weken

Er zijn geen bijwerkingen bekend van de subcutane injectie met administration of Citrus/ Cydonia comp. of de placebo injectie anders dan de plaatselijke en lichte kortdurende pijn, roodheid of zwelling.

Alle deelnemende patienten zullen dagelijks een vragenlijst invullen (2 minuten) gedurende 8 weken

Er is een intake gesprek, waarbij de medische voorgeschiedenis, medicijngebruik wordt besproken en een kort lichamelijk onderzoek wordt verricht (bloeddruk, hart/ longen,KNO). Indien nog niet bekend wordt er een bloedtest (RAST) verricht (totale duur bezoek : ongeveer 1 uur), bij de twee volgende bezoeken (15-30 minuten) worden 5 buisjes bloed afgenomen, en er is 1 gepland telefonisch consult met de onderzoeker (5 minuten). Het risico zijn de gebruikelijke kleine risico's van bloedafnames.

Alle deelnemende gezonde vrijwilligers hebben een intake gesprek, waar de medische voorgeschiedenis, medicijngebruik wordt besproken en een kort lichamelijk onderzoek wordt verricht (bloeddruk, hart/ longen/ KNO). Indien niet bekend wordt er een bloedtest (RAST) verricht (totale duur bezoek: ongeveer 1 uur), tijdens de 2 volgende bezoeken wordt alleen 1 buisje bloed afgenomen. (10 minuten). Het risico zijn de gebruikelijke kleine risico's van bloedafnames.

Contactpersonen

Publiek

Weleda AG

Dychweg 14
CH 4144 Arlesheim
CH

Wetenschappelijk

Weleda AG

Dychweg 14
CH 4144 Arlesheim
CH

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:

- Getekend toestemmingsformulier na duidelijke informatie (informed consent)
- Leeftijd ≥ 18 en < 60 jaar.
- Seizoensgebonden allergische rhinitis:
 - Duur van klachten tenminste 2 jaar
 - RAST voor graspollen: ≥ 2
 - Last hebben van de volgende nasale symptomen:
niezen, jeukende neus, verstopte neus, loopneus
 - Ernst van de: tenminste twee van de vier nasale symptomen ≥ 2 ; variërend van 0 = niet aanwezig tot 3 = ernstig.
 - Last hebben van de volgende niet-nasale symptomen: jeukende/brandende ogen, waterige ogen, roodheid van de ogen en jeukende oren/ keel
 - Ernst van de symptomen: tenminste twee van de vier niet-nasale symptomen ≥ 2 ; variërend van 0 = niet aanwezig tot 3 = ernstig.
- De noodzaak om antihistaminica en/of corticosteroiden te gebruiken voor

symptoombehandeling sinds (ten minste) de laatste twee jaar

-Gemiddelde totale symptoom score in de wash-out periode ≥ 9 op de dagen met een pollensterkte > 20 of het gebruik van noodmedicatie op de dagen met een pollensterkte > 20 ;Gezonde proefpersonen:

- Getekend toestemmingsformulier na duidelijke informatie (informed consent)
- Leeftijd ≥ 18 en < 60 jaar.
- RAST voor gras en berken pollen = 0
- Geen hooikoorts symptomen sinds (ten minste) de laatste 2 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patienten:

- Chronische ontstekings/ auto-immuunziekte zoals diabetes mellitus type 1, reumatoïde arthritis, multiple sclerose, psoriasis of de ziekte van Crohn
- Bekende hypersensitiviteit voor een van de ingrediënten van Citrus/Cydonia comp.®
- Gelijktijdige deelname in een ander klinisch onderzoek of gedurende de laatste 4 weken voorafgaande aan de inclusie van deze studie.
- Eerder gebruik van Citrus- en/of Cydonia bevattende medische producten
- Zwangerschap of borstvoeding
- Ernstige ziekte (bv hart, lever, nierziekte)
- Bekend met een voorgeschiedenis met drugs-, alcohol- en/of medicijn afhankelijkheid of verslaving
- Immunotherapie tijdens de afgelopen twee jaar
- Andere allergieën (niet seizoensgebonden allergieën);Gezonde proefpersonen:
- Aan hooikoorts gerelateerde neusklachten gedurende het hooikoorts seizoen: niezen, jeukende neus, verstopte neus, loopneus
- Chronische ontstekings/ auto-immuunziekte zoals diabetes mellitus type 1, reumatoïde arthritis, multiple sclerose, psoriasis of de ziekte van Crohn
- Gelijktijdige deelname in een ander klinisch onderzoek of gedurende de laatste 4 weken voorafgaande aan de inclusie van deze studie
- Zwangerschap of borstvoeding
- Ernstige ziekte (bv hart, lever, nierziekte)
- Bekend met een voorgeschiedenis met drugs-, alcohol- en/of medicijn afhankelijkheid of verslaving
- Immunotherapie tijdens de afgelopen 2 jaar
- Andere allergieën (niet seizoensgebonden allergische rhinitis)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-02-2013
Aantal proefpersonen:	120
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Citrus/ Cydonia comp.
Generieke naam:	Citrus/ Cydonia comp.

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	EUCTR2009-018112-26-NL
CCMO	NL31097.040.10