

# Een gerandomiseerde, dubbel blind, placebo gecontroleerde studie voor het vergelijken van de immuneeffecten van meerdere vitamine D3 dosissen in patiënten met allergische rhinitis/rhinoconjunctivitis veroorzaakt door berkenpollen en in gezonden controle proefpersonen.

Gepubliceerd: 31-08-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Het primaire doel is evalueren of multiële subcutane doseringen 2.5 µg VD3 analoog (Zemplar® \* Abbvie) een gewenste (lees: anti-inflammatoir) systemische immuun modulatie in zowel algemene parameters als allergieën specifieke reacties induceert bij...

|                             |                          |
|-----------------------------|--------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO          |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt          |
| <b>Type aandoening</b>      | Allergische aandoeningen |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek    |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON43601

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

BM4SIT

### Aandoening

- Allergische aandoeningen
- Bovenste luchtwegaandoeningen (excl. infecties)

**Synoniemen aandoening**

allergische rhinitis, berkpollenallergie

**Betreft onderzoek met**

Mensen

**Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** Academisch Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** European Commission 7th Framework Programme for Research; technological Development and Demonstration

**Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** allergie, berkenpollen, rhinitis/rhino-conjunctivitis, vitamine D3

**Uitkomstmaten****Primaire uitkomstmaten**

De primaire uitkomstmaat is de reactiviteit, cellulaire samenstelling en gedetailleerde typering van antigeen presenterende cellen (APC) en T cellen in de perifere mononucleaire bloed cellen (PBMC), waarbij gebruik gemaakt wordt van proliferatie, oppervlakte marker expressie en cytokine productie als reactie op polyclonische en allergeen specifieke stimulatie aan het begin en na 4 weken behandeling.

**Secundaire uitkomstmaten**

Immunologische secundaire uitkomstmaten zijn 1) cel oppervlakte markers gemeten met FACS om de cellulaire samenstelling te analyseren met betrekking tot de T-cel deelgroepen (Th1, Th2, Th17, Th22, Treg), B-cellen en APC, 2) meting van T-cel proliferatie en cytokine productie (ELISA) in door allergeen (Betv1) en polyclonisch (\*CD3/\*CD28) gestimuleerde PBMC, 3) intracellulaire cytokine metingen (met FACS) bij stimulatie van PBMC met PMA/ionomycin, 4) IgE respons op berkenpollen gemeten in het serum met ImmunoCAP.

Het evalueren van de veiligheid en verdraagzaamheid, zowel systemisch als lokaal, van subcutaan toegediende VD3 analoog Zemplar® gedurende ieder behandelingbezoek en de follow up in vergelijking met placebo. Systemische reacties worden geclassificeerd met behulp van het WAO-classificatie systeem voor systemische reacties. Het ontstaan van lokale reacties (roodheid, jeuk, zwelling, pijn, en blauwe plekken) worden 30 minuten na toediening geëvalueerd. Indien de diameter van de zwelling meer dan 5 centimeter is, wordt deze gerapporteerd als AE in het CRF. Late lokale reacties (zwelling meer dan 5cm), binnen 24 uur, worden door de patiënt zelf gerapporteerd en bij het volgende bezoek door de onderzoeker als AE in het CRF genoteerd. Gedurende de hele studie worden de AE's bijgehouden en genoteerd met: datum van ontstaan, het ontstaan, de duur, de intensiteit, ondernomen handelingen met betrekking tot de AE, uitkomst en relatie met de studie medicatie.

Ter evaluatie van de cellulaire immuun respons wordt deze ook gemeten op baseline en bij follow up om zo een eventuele immuunverschuiving te kunnen waarnemen.

## **Toelichting onderzoek**

### **Achtergrond van het onderzoek**

Lage vitamine D3 (VD3) levels hebben een positieve correlatie met het risico op allergische ziekten zoals bijvoorbeeld astma. Tevens is in in vitro, ex vivo (huidtransplantaten) en diermodellen aangetoond dat VD3 een programmerende werking heeft op het immuunsysteem naar anti-inflammatoire immuunresponsen, gedomineerd door regulatoire T-cellen (Treg) die IL-10 produceren. Als reactie op allergenen hebben gezonde individuen van nature een dergelijke beschermende

immuunrespons tegen onschadelijke allergenen, daarentegen ontwikkelen allergische patiënten een inflammatoire Th2 type reactie op dezelfde allergenen. De toediening van VD3 in combinatie met allergenen is mogelijk een veelbelovende toevoeging aan subcutane immunotherapie (SCIT), ter bevordering van de werking en effectiviteit van allergeen immunotherapie (AIT), door het allergische immuunsysteem in een meer allergeen specifieke respons te sturen welke gedomineerd wordt door Treg en IL10. Een klinische studie wordt uitgevoerd om de immuuneffecten, de verdraagzaamheid en veiligheid van multi-pele subcutaan toegediende doses VD3 analoog (Zemlar® 5 µg/ml \* Abbvie, geregistreerd voor intraveneuze toediening) bij proefpersonen met allergische rhinitis (AR) en gezonde controle proefpersonen. Primaire en secundaire uitkomsten worden geëvalueerd op baseline en verschillende momenten gedurende de studie om te onderzoeken of 1) gezonde controles op baseline een meer anti-inflammatoire systemische cellulaire immuunreactie hebben op polyclonische stimuli en op allergenen vergeleken met berkpollen allergische studiepatiënten en 2) of s.c. VD3 analoog deze responsen in allergische patiënten kan sturen in de richting van een immuunrespons die meer op die van de gezonde controles lijkt. Het algehele doel is om aanvullend bewijs (in vivo) te leveren ter ondersteuning van het gebruik van VD3 als adjuvant voor allergeen specifieke immunotherapie, bovenop het reeds bestaande pre-klinische bewijs dat aantoonde dat antigeen presenterende cellen (APC) het adaptieve immuunsysteem in de richting van een meer anti-inflammatoire respons sturen wanneer het allergeen in combinatie met VD3 wordt gepresenteerd.

## **Doel van het onderzoek**

Het primaire doel is evalueren of multi-pele subcutane doseringen 2.5 µg VD3 analoog (Zemlar® \* Abbvie) een gewenste (lees: anti-inflammatoir) systemische immuun modulatie in zowel algemene parameters als allergeen specifieke reacties induceert bij berkpollen allergische proefpersonen die lijkt op de geobserveerde respons bij op geslacht en leeftijd gemaakte niet-allergische gezonde proefpersonen.

Hiertoe is de primaire uitkomstmaat de hoeveelheid IL-10 productie als marker van de inductie van een meer anti-inflammatoire systemische immuunrespons, op baseline, na 4 weken behandeling VD3 en na 1 maand follow up, waarbij berkpollen allergische patiënten en gezonde proefpersonen worden vergeleken in een placebo gecontroleerde studie. Het doel is een statistisch significante stijging van IL-10 productie op polyclonische en/of allergeen specifieke stimulatie in allergische patiënten die meer lijkt op de reactie die verwacht wordt bij de gezonde proefpersonen.

## **Onderzoekopzet**

De studie is een gerandomiseerde, dubbel blind, placebo gecontroleerde, parallel gegroepeerde studie. In totaal worden er 24 studie subjects en 24 gezonde geslacht en leeftijd gemaakte proefpersonen gerandomiseerd in de

volgende behandelgroepen: 12 studie subject ontvangen actieve behandeling, 12 studie subjects ontvangen placebo, 12 controles ontvangen actieve behandeling, 12 controles ontvangen placebo.

Inclusie start minstens 12 weken voor de start van het berkpollenseizoen (behandeling van oktober-januari). De proefpersonen krijgen 4 keer een wekelijkse injectie met 2.5 µg VD3 of placebo gevolgd door een behandelevaaluatie bezoek (V4) 1 week na de laatste toediening. De follow up (V5) vind 4 weken na het behandelevaaluatiebezoek plaats. Er wordt getracht exact 7 dagen tussen iedere injectie te hebben, indien een proefpersoon niet in staat is naar de poli te komen mag de behandeling tot 3 dagen voor de geplande datum en niet meer dan 3 dagen na de plande datum plaatsvinden. De laatste injectie mag niet voor dag 21 plaatsvinden en het behandelevaaluatiebezoek mag niet voor dag 28 plaats vinden.

### **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Subjects worden behandeld met 2.5 µg VD3 analoog of met placebo. VD3 analoog of placebo worden 4 keer, een keer per week, subcutaan toegediend (dag 0, 7, 14, 21) Geschikte berkpollen allergische subjects worden willekeurig ingedeeld in een van de 2 behandelgroepen in een 1:1 procedure: VD3 in berk pollen allergische subjects OF placebo in berkpollen allergische subjects. Geschikte geslacht, leeftijd en locatie gematchte gezonde controles worden willekeurig ingedeeld in een van de 2 behandelgroepen in een 1:1 procedure: VD3 in gezonde controles OF placebo in gezonde controles.

### **Inschatting van belasting en risico**

Zemplar® iv is geregistreerd en geïndiceerd voor de preventie en behandeling van met chonisch nierfalen geassocieerde secundaire hyperparathyreoïdie. In deze studie zal de VD3 analoog subcutaan worden toegediend in plaats van intraveneus, waardoor een lagere blootstelling wordt bewerkstelligd. In een eerdere studie, waarbij actief VD3 s.c. (Calcijex/ niet meer verkrijgbaar) in graspollen allergische patiënten is toegediend, is de toediening van VD3 s.c. veilig bevonden en werd de toedieningswijze en het middel goed getolereerd. Gebaseerd op observaties met actief VD3 en de minder invasieve route is het risico van Zemplar in deze studie laag ingeschat.

In epidemiologische studies worden lage VD3 spiegels geassocieerd met een verhoogd risico op de ontwikkeling van allergisch asthma. De evaluatie van immuunverschuivingen (naar verminderde allergische immuunrespons) van de VD3 analoog in subjects en gezonde controles heeft een mogelijk voordeel voor de subjects. Een mogelijk effect van de toediening van VD3 bij gezonde controles met mogelijk relevantie is dat gezonde controles niet allergische zijn, maar uit de analyses blijkt dat ze mogelijk wel een risico hebben op allergisch te worden. In een meer algemeen perspectief kan een dergelijke immuunverschuivend potentieel mogelijk een bredere invloed in de behandeling van andere chronisch inflammatoire aandoeningen. Alles tezamen kan geconcludeerd worden dat de observaties die in deze studie gedaan worden voor zowel de allergische als de

niet allergische subjects relevant kunnen zijn.

## Contactpersonen

### Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9  
Amsterdam 1105 AZ  
NL

### Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9  
Amsterdam 1105 AZ  
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)

Inclusie criteria studiesubject:

1. Informed consent is getekend
2. leeftijd tussen 18 en 60 jaar
3. Allergische rhinoconjunctivitis geralateerd aan een berkpollen allergie, met of zonder milde

tot matige persisterende asthma, gebaseerd op relatieve symptomen en allergietesten

4. Een positieve huidpriktest (HPT) (een positieve uitslag is gedefinieerd als een gemiddelde diameter van \*3mm vergeleken met de negatieve controle, waarbij de negatieve controle negatief moet zijn) voor berkpollen binnen 1 jaar voor randomisatie OF een positieve serum specifieke anti berk IgE-test ( $>0,7\text{U/ml}$ ); Inclusiecriteria leeftijd, geslacht en lokatie gematchte controle:

1. Getekend informed consent
2. Leeftijd, geslacht en lokatie gematcht aan studiesubject, Een leeftijd gematchte controle is gedefinieerd als de leeftijd van de study subject  $\pm 5$  jaar.
3. Geen voorgeschiedenis van inhalatieallergiën en geen nasale symptomen op het moment van screening
4. Een negatieve huidpriktest (HPT) (een positieve uitslag is gedefinieerd als een gemiddelde diameter van \*3mm vergeleken met de negatieve controle, waarbij de negatieve controle negatief moet zijn) het binnen 1 jaar voor randomisatie OF een negatieve serum specifieke IgE-test voor inhalatieallergenen

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

1. Voorgeschiedenis met allergeen specifieke immunotherapie (SCIT of SLIT) met allergenen in de 5 jaar voorafgaand aan inclusie/screening
2. Behandeling met parenterale Vitamine D3 analogen in het jaar voor inclusie
3. Significante, persisterende nasale symptomen veroorzaakt door andere allergenen dan berkpollen bij de start van de studie.
4. Hypercalcemie, hypofosfatemie of vitamine D toxiciteit in de voorgeschiedenis.
5. Vaccinaties (maakt niet uit welke) in de week voor randomisatie
6. Behandeling met experimentele producten in de laatste 3 maanden of gedurende de studie. Of behandeling met biologicals (inclusief anti-IgE of TNF-\* behandeling) in de laatste 6 maanden of gedurende de studie.
7. Ernstige immuunstoornissen (inclusief auto-immuunziekten) en/of aandoeningen die behandeling met immunosuppressiva behoeven.
8. Instabiele asthma of andere actieve respiratoire aandoeningen
9. Maligniteiten of maligniteiten in de afgelopen 5 jaar
10. Ernstige, ongecontroleerde ziekte die zorgen voor een verhoogd risico voor de studie subjects bij participatie in de huidige studie, inclusief maar niet gelimiteerd tot de volgende: cardiovasculaire insufficiëntie, elke ernstige of onstabiele longziekte, endocriene ziekten, klinisch significante nier- of lever aandoeningen, of hematologische aandoeningen.
11. actieve inflammatie of infectie van de doelorganen (neus, ogen of lagere luchtwegen) bij de start van de studie.
12. Gebruik van middelen die calcium of magnesium bevatten, zoals thiaziden, diuretica en antacida.
13. Gebruik van systemische steroïden in de 4 weken voorafgaand aan de screening en gedurende de studie.
14. Dagelijks gebruik van ketoconazol creme of immunosuppressieve cremes op de geplande toedieningsplaats in de 7 dagen voorafgaand aan de studie of gedurende de studie.

15. Zwangerschap, borstvoeding of inadequate anticonceptiemaatregelen bij vrouwen in de vruchtbare levensfase. (adequate anticonceptiemaatregelen zijn het gebruik van een voorbehoedsmiddel of de anticonceptiepil)
16. Klinisch significante abnormale laboratoriumwaarden bij de screening
17. Een fysieke of mentale aandoening dat medewerking of deelname uitsluit.
18. Subjects die werkzaam zijn of student zijn aan het onderzoeksinstituut, of 1e graads familieleden of partners van de onderzoekers.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                           |
|------------------|---------------------------|
| Fase onderzoek:  | 2                         |
| Type:            | Interventie onderzoek     |
| Onderzoeksmodel: | Parallel                  |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd            |
| Blinding:        | Dubbelblind               |
| Controle:        | Placebo                   |
| Doel:            | Algemeen wetenschappelijk |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 05-11-2015            |
| Aantal proefpersonen:   | 48                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Zemplar                                          |
| Generieke naam: | Paricalcitol                                     |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling



|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 31-08-2015         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 20-10-2015         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 30-10-2015         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 19-11-2015         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 03-03-2016         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 02-05-2016         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |

## 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  | EUCTR2015-003202-16-NL |
| CCMO     | NL54090.018.15         |