

Een gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde, studie voor het bepalen van de toegevoegde waarde van vitamine D3 aan de behandeling met subcutane immunotherapie (SCIT) in patiënten met matig-ernstige allergische rhinitis/rhinoconjunctivitis veroorzaakt door berkenpollen.

Gepubliceerd: 07-06-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Het doel van dit klinische fase 2a gerandomiseerde, double-blinde, placebo-gecontroleerde onderzoek is de tolerabiliteit/veiligheid en klinische en immunologische effecten te bestuderen van de toevoeging van subcutane injecties met een VD3 analoog...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Bovenste luchtwegaandoeningen (excl. infecties)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46004

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Toegevoegde waarde van Vitamine D3 bij SCIT

Aandoening

- Bovenste luchtwegaandoeningen (excl. infecties)

Synoniemen aandoening

allergische rhinitis, hooikoorts

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: European Commission 7th framework Programme for Research technology development and Demonstration

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Allergische rhinitis, Berkenpollen, Immunotherapie, Vitamine D3

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel van de studie is de bepaling van de serologische en cellulaire immunologische veranderingen en kinitiek geïnduceerd door SCIT in combinatie met VD3 ten opzichte van SCIT alleen in patienten met matig tot ernstige allergische rhinitis/rhinoconjunctivitis t.g.v. berkenpollenallergie tijdens een korte pre-seasonale serie SCIT injecties.

Onder de immunologische uitkomsten is de IL-10 productie door PBMC's t.g.v. allergeen-specifieke stimulatie na 5 weken behandeling met VD3 analoog Zemplar® vergeleken met placebo gekozen als primaire uitkomstmaat (Visite 7). De rationale achter dit eindpunt is dat 1) IL-10 is het sleutelcytokine in het werkingmechanisme van SCIT en 2) de hypothese is dat IL-10 inductie sneller plaatsvindt in de aanwezigheid van VD3 dan zonder, waardoor al na 5 weken een verschil gevonden kan worden. Het zou kunnen dat het verwachte verschil na 11 weken al niet meer significant is.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen:

2 - Een gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde, studie voor het bepa ... 26-06-2025

* IL-10 productie door PBMCs in reactie op allergeen-specifieke stimulatie na 11 weken behandeling met VD3 analoog Zemplar® in vergelijking met placebo (bezoek 10)

* IL-10 productie door PBMCs in reactie op polyclonale stimulatie na 5 en 11 weken behandeling met VD3 analoog Zemplar® in vergelijking met placebo (bezoek 7 en 10)

* Bepalen van het verschil in cellulaire samenstelling van PBMCs (specifiek qua Th1, Th2, T17, Th22 en Treg cellen, alsmede B cellen en antigeen-presenterende cellen), geïnduceerd door SCIT met VD3 vergeleken met SCIT zonder VD3 in patiënten met matige tot ernstige rhinitis/rhino-conjunctivitis veroorzaakt door berkenpollen, na 5 en 11 weken behandeling (bezoek 7 en 10).

* Bepalen van het verschil tussen PBMC proliferatie en cytokine productie na stimulatie met allergeen (Bet v 1) geïnduceerd door SCIT met VD3 vergeleken met SCIT zonder VD3 in patiënten met matige tot ernstige rhinitis/rhino-conjunctivitis veroorzaakt door berkenpollen, na 5 en 11 weken behandeling (bezoek 7 en 10).

* Bepalen van het verschil tussen PBMC proliferatie en cytokine productie na polyclonale stimulatie (anti-CD3/anti-CD8) geïnduceerd door SCIT met VD3 vergeleken met SCIT zonder VD3 in patiënten met matige tot ernstige rhinitis/rhino-conjunctivitis veroorzaakt door berkenpollen, na 5 en 11 weken

behandeling (bezoek 7 en 10).

* Bepalen van het verschil tussen gemeten intracellulaire cytokines na stimulatie met PMA/ionomycine veroorzaakt door SCIT met VD3 vergeleken met SCIT zonder VD3 in patienten met matige tot ernstige rhinitis/rhino-conjunctivitis veroorzaakt door berkenpollen, na 5 en 11 weken behandeling (bezoek 7 en 10).

* Bepalen van veranderingen in IgE, IgG en IgG4 antistof responsen tegen berkenpollen en Bet v 1 in serum, opgewekt door SCIT met VD3 vergeleken met SCIT zonder VD3 in patienten met matige tot ernstige rhinitis/rhino-conjunctivitis veroorzaakt door berkenpollen, na 5 en 11 weken behandeling (bezoek 7 en 10).

* Bepalen van de veranderingen in de zogenaamde IgE-gefaciliteerde allergeen-bindings test en in een histamine release test in een ratten basofiele leukemie cellijn, na 5 en 11 weken behandeling, om de functionele capaciteit van opgewekte IgG/IgG4 antistoffen te monitoren.

* Evaluatie van verandering in de getitreerde huid prik test met berkenpollen extract na 5 en 11 weken behandeling, als surrogaat marker van effectiviteit.

* Monitoren van epigenetische veranderingen na 5 en 11 weken behandeling (bezoek 7 en 100).

* Identificatie van voorspellende en effectiviteit-geassocieerde biomarkers

door middel van transcriptoom analyse van nasale brushings verzameld na 5 en 11 weken behandeling (bezoek 7 en 10).

* Bepalen van het verschil in klinische effectiviteit van SCIT met VD3

vergeleken met SCIT zonder VD3, gemeten voor de bovenste luchtwegen door middel van een getitreerde neus provocatie test (TNPT), aangevuld met een nasale piekstroom meting als objectieve parameter, na 5 en 11 weken behandeling (bezoek 7 en 10).

* Bepalen van het verschil in klinische effectiviteit van SCIT met VD3

vergeleken met SCIT zonder VD3, gemeten door middel van gecombineerde symptoom medicatie scores (volgens EAACI richtlijnen) tijdens het berkenpollen seizoen vastgelegd in een elektronisch dagboek. In een subgroep van patienten met allergisch astma zal astma controle tijdens het berkenpollen seizoen worden gemonitored.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Immunotherapie met allergenen (AIT) wordt al decennia lang gebruikt als een causale behandelmogelijkheid in de behandeling van IgE-gemedieerde allergische aandoeningen zoals allergische rhinitis (AR), allergische rhinoconjunctivitis (ARC) en/of allergisch asthma (AA). De effectiviteit van deze behandeling is uitgebreid aangetoond voor op allergeen-extract gebaseerde producten, maar de benodigde duur van de behandeling van tenminste 3 jaar maandelijks injecties and het (beperkte) risico op ernstige bijwerkingen worden gezien als significante nadelen van deze behandelmethode.

Er is daarom een behoefte aan een behandeling met lagere risico op bijwerkingen en een snellere en langwerkende effectiviteit, i.e. minder injecties. Vitamine D3 (VD3) is een veelbelovend adjuvans om sneller aan te zetten tot een allergische immuunrespons naar een beschermende anti-inflammatoire immune status.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit klinische fase 2a gerandomiseerde, double-blinde, placebo-gecontroleerde onderzoek is de tolerabiliteit/veiligheid en klinische en immunologische effecten te bestuderen van de toevoeging van subcutane injecties met een VD3 analoog in de nabijheid van de plaats van de subcutane immunotherapie (SCIT) bij berkenpollen allergische patienten met een matig tot ernstige allergische rhinitis.

In totaal zullen 40 berkenpollen allergische patienten met allergische rhinitis (AR)/allergische rhinoconjunctivitis (ARC) met/zonder bijkomend gecontroleerd allergisch asthma (AA) worden geïncludeerd in de studie. De behandeling zal worden gegeven als een serie pre-seizoen behandelingen gedurende 12 weken met in totaal 13 injecties met Alutard SQ berkenextract en 9 injecties met VD3/Placebo.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 2a studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Een totaal van 40 patienten met berkenpollenallergische rhinitis zullen 1:1 worden gerandomiseerd in 2 behandelgroepen: 20 patienten receiving SCIT/VD3, 20 patients krijgen SCIT/placebo (=VD3 placebo).

Inschatting van belasting en risico

Venapunctie 4 keer 57 ml
Subcutane injectie 22 keer 0.5-1 ml
neusprovocatie 3 keer
neusbrush 3 keer
getriteerde huidpriktest 3 keer

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)

1. Getekend informed consent
2. Leeftijd ≥ 18 * 65 jaar
3. Matig - ernstige berkenpollen geïnduceerde AR/ARC, volgens de Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) richtlijnen gedurende tenminste 2 jaar met of zonder mild tot matig persisterend astma
4. $FEV_1 > 70\%$ voor patiënten met asthma, $FEV_1 > 70\%$ or $PEF > 80\%$ voor patiënten zonder asthma
5. A positive huidtest (mean wheal diameter ≥ 3 mm compared to negative control and negative control should be negative) for birch pollen assessed within 1 year before randomization
6. A positive ImmunoCAP (> 0.7 kU/L) for birch pollen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. klinisch relevante co-sensibilisatie (anders dan hazelnoot, els en iep) gedurende het berkenpollen seizoen
 2. Chronisch astma met een FEV1 < 70 % van voorspeld
 3. Voorgeschiedenis van allergeen specifieke immunotherapie (SCIT of SLIT) in de afgelopen 5 jaar
 4. Huidige allergeen specifieke immunotherapie (SCIT of SLIT)
 5. Huidige behandeling met VD3 analogue
 6. Vaccinatie in de week voorafgaand of gedurende de behandelfase
 7. Behandeling met immunosuppressiva of biological (bijv anti-IL5, anti-IgE) in de 6 maanden voor inclusie tot aan het eind van het onderzoek
 8. Ernstige immunologische ziekten (inclusief auto-immuun aandoeningen) en/of ziekten die behandeling met immunosuppressiva noodzakelijk maken
 9. Ongecontroleerd asthma of andere actieve luchtwegaandoeningen
- Voor de rest van de exclusie criteria zie het protocol.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-09-2018
Aantal proefpersonen:	40
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:	07-06-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2018
Soort:	Eerste indiening
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	EUCTR2018-001339-33-NL
CCMO	NL65758.018.18