

Een dermale inflammatoire challenge-studie om complementactivering bij gezonde vrijwilligers te onderzoeken

Gepubliceerd: 11-01-2021 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Primaire doelen • Om complementactivering te evalueren na topische imiquimod challenge • Om complementactivering na lokale UV-B-challenge te evalueren

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Immuunstoornissen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50971

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Lokale complementactivering bij huidontstekingschallenge

Aandoening

- Immuunstoornissen NEG
- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

complement activering, Ontsteking

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: Q32bio

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Challenge, Imiquimod, Ontsteking, UV-B

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Complementfactoren in huidbiopten na provocatie met imiquimod
- Complementfactoren in huidbiopsieën na blootstelling aan UV-B

Secundaire uitkomstmaten

- Perfusie door LSCI
- Erytheem door Antera 3D en klinische evaluatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ontsteking is een reactie op beschadigd weefsel en/of pathogenen, wat resulteert in cellulaire activering en het vrijkomen van cytokinen. Hoewel ontsteking in principe een gezond proces is, kan in sommige gevallen een overmatige en/of slecht gereguleerde ontstekingsreactie schadelijk zijn voor de host, wat bij veel ontstekingsaandoeningen het geval is. Toll-like receptoren behoren tot de familie van patroonherkenningsreceptoren (PRR's). Deze sterk geconserveerde receptoren herkennen pathogeen-geassocieerde moleculaire patronen (PAMP's) en gevaar-geassocieerde moleculaire patronen (DAMP's). Detectie van PAMP's door mediators van aangeboren immuniteit brengt meerdere componenten van immuniteit in het spel, waaronder het complementsysteem. Een onderdeel van het complementsysteem is een verzameling eiwitten (C5-C9) die, wanneer ze worden geactiveerd, aggregaten vormen die gaten slaan in de celmembranen van gerichte microben en de cellen doden door lysis. Het complementsysteem omvat ook serumglycoproteïnen die, indien geactiveerd, de opname van micro-organismen door fagocyten bevorderen (opsonisatie). Als zodanig is het complementsysteem een ****eerste** verdedigingslinie voor het bestrijden van pathogenen en het opruimen van apoptotische cellen. Wanneer het echter hyperactief is, is het een aanjager van een verscheidenheid aan auto-immun- en ontstekingsziekten. Er zijn onderzoeksproducten in ontwikkeling voor regulering van complement, bij voorkeur rechtstreeks op zieke weefsels zonder langdurige systemische blokkade, waardoor het risico op ernstige infecties en andere complicaties tot een

minimum wordt beperkt. Een in vivo complementactiveringsmodel zou van groot voordeel zijn voor de vroege klinische evaluatie van de farmacologische activiteit van nieuwe complement-gerichte onderzoeksverbindingen, maar een dergelijk model is niet direct beschikbaar. De huidige studie zal het vermogen evalueren van 2 veel voorkomende en klinisch goed gekarakteriseerde aangeboren immuuntriggers (UV-B en imiquimod) om complementactivering in vivo te stimuleren.

Imiquimod is een imidazoquinolon-medicijn dat werkt als TLR7-agonist en zowel in vitro als in vivo tumoricide en antivirale effecten vertoont (Hanna et al, 2016). Aldara® (imiquimod 5%) crème is op de markt voor de behandeling van (pre)maligne en HPV-geïnduceerde huidlaesies (zie SPC Aldara). CHDR heeft uitgebreide ervaring met het actuele imiquimod-provocatiemodel waarin herhaalde blootstelling van de huid met plakband aan Aldara resulteert in de ontwikkeling van psoriasis-achtige inflammatoire laesies. Het UV-B "zonnebrand" -model is een inflammatoir pijnmodel waarbij erytheem op de huid wordt geïnduceerd door de huid op een goed gecontroleerde en reproduceerbare manier te bestralen met UV-B-licht. Blootstelling aan UV-B stimuleert een toename van de huidperfusie, gevolgd door infiltratie van immuuncellen in de huid. CHDR heeft dit model veelvuldig toegepast op het gebied van inflammatoire pijnonderzoeken.

In deze studie willen we complementactivering evalueren na lokale blootstelling aan imiquimod en UV-B bij gezonde vrijwilligers. De uitlezingen zullen gebaseerd zijn op niet-invasieve metingen (lokaal erytheem, perfusie, temperatuur) en invasieve maatregelen (IHC- en mRNA-analyse van skin punch biopsieën, voor cytokines/chemokines, immuuncellen en complementfactoren).

Doel van het onderzoek

Primaire doelen

- Om complementactivering te evalueren na topische imiquimod challenge
- Om complementactivering na lokale UV-B-challenge te evalueren

Onderzoeksopzet

Dit is een single-center, tweedelige inflammatoire challenge-studie bij gezonde vrijwilligers, om complementactivering door imiquimod en UV-B in twee parallele groepen gezonde vrijwilligers te evalueren. In het eerste studiegedeelte ondergaan twee cohorten van 5 vrijwilligers een actuele UV-B- of imiquimod-challenge, vergezeld van niet-invasieve beeldvorming en seriële biopsieën van de challenge-sites. In het tweede studiegedeelte kan een van beide uitdagingen worden herhaald in een groep van 5 extra vrijwilligers om de resultaten van het eerste studiegedeelte te bevestigen en indien nodig de timing van de beoordelingen te optimaliseren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Imiquimod Aldara 5% is een crème die de werkzame stof imiquimod (50 mg/g) bevat. Bij algemeen gebruik is de maximale toepassingsduur tot 16 weken met 3-5 toepassingen per week, afhankelijk van de indicatie (zie SPC). Een dosering van 5 mg imiquimod (100 mg Aldara®) per behandelingsplaats wordt gedurende 3 dagen toegepast. UV-B Als onderdeel van de screeningbeoordelingen wordt het Fitzpatrick-huidfoto-type van de patiënt bepaald (type I - VI). De proefpersoon wordt eerst blootgesteld aan 6 verschillende doses UV-B, om de Minimal Erythemic Dose (MED), uitgedrukt in J/cm², te bepalen met behulp van de zes verschillende sleuven van de UV-B-lamp. Vierentwintig uur ($\pm$ 2 uur) na de blootstelling van de 6 doses wordt de erythemische respons van de huid op UV-B beoordeeld door twee waarnemers. De MED wordt visueel bepaald door te kijken welke dosis het eerste duidelijk waarneembare erytheem veroorzaakt. Op de behandeldagen wordt de huid van de patiënt blootgesteld aan twee minimale erytheemdoses (2MED) UV-B.

Inschatting van belasting en risico

Aldara / imiquimod

Aldara 5% ®, op de markt sinds 1997, is een topische crème die 50 mg/g imiquimod bevat. Aldara is geregistreerd voor verschillende indicaties, waaronder basaalcelcarcinoom, actinische keratose en genitale en peri-anale wratten. Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) in D2 voor aanvullende niet-klinische en klinische informatie. Behandeling met imiquimod lijkt veilig te zijn en wordt redelijk verdragen. Desalniettemin zijn er enkele mogelijke huidreacties waaronder erytheem, oedeem, blaasjes, erosies/ulceraties, huilen/exsudaat, schilfering/schilfering/droogheid en korstvorming/korstvorming. Daarom moeten mogelijke huidreacties tijdens de behandeling zorgvuldig worden gecontroleerd. Aangezien exacerbaties van psoriasis als gevolg van behandeling met imiquimod zijn beschreven, worden zowel psoriasispatiënten als patiënten met andere auto-immuunziekten en huidaandoeningen uitgesloten van deelname aan deze studie om mogelijke risico's te minimaliseren. CHDR heeft de afgelopen 3 jaar meerdere actuele imiquimod-provocatiestudies uitgevoerd, zonder enige bezorgdheid over de veiligheid. Blootstelling aan Imiquimod in deze studie zal binnen het normale therapeutische bereik vallen, met een beperkte duur.

UV-B

UV-straling door zonlicht wordt in verband gebracht met een verhoogde incidentie van huidkanker. UV-straling bevat een spectrum van golflengten waarbij UV-B een van de risicofactoren is voor huidkanker. Het UV-B-golflengtebereik dat in deze studie wordt gebruikt, is het smalbandbereik (NB) 310-315 nm, dat ook wordt gebruikt voor fototherapie van huidaandoeningen zoals psoriasis. Over het algemeen is UV-B-fototherapie een zeer veilige behandelingsmethode [Lee, 2005]. In een grote studie die tot doel had het carcinogene risico op lange termijn van NB-UV-B-behandeling bij mensen te definiëren, werd geen significant verband gevonden tussen NB-UV-B-behandeling en basale of plaveiselcelcarcinomen of melanoom [Hearn, 2008]. Deelnemers met een reeds bestaande risicofactor voor huidkanker worden uitgesloten. De UV-B-test kan in sommige gevallen postinflammatoire hyperpigmentatie (PIH)

veroorzaken [Siebenga, 2019]. Typisch, in centra die de UV-B-inflammatoire test uitvoeren, wordt 3xMED (Minimum Erythema Dose) UV-B-straling toegepast om sensibilisatie te induceren, maar langdurige PIH is in verband gebracht met 3xMED. Om het risico te beperken, worden deelnemers met Fitzpatrick-huidtype IV, V of VI uitgesloten. De dosis UV-straling is 2 x MED. Het mogelijke optreden van hyperpigmentatie zal zorgvuldig worden gecontroleerd. Vóór deelname aan de studie zullen de deelnemers aan de studie grondig worden geïnformeerd over het mogelijke risico van PIH op de UV-bestralingslocaties. CHDR heeft de afgelopen 10 jaar meerdere UV-B-challenge-onderzoeken uitgevoerd, zonder enige bezorgdheid over de veiligheid.

Biopsies met een huidpons

Omdat complementafzetting alleen histologisch kan worden beoordeeld, zijn huidbiopten onmisbaar in deze studie. Biopsies zullen op een minimaal invasieve manier worden afgenomen. Omdat de diameter slechts 3 mm is, is hechten niet nodig.

Contactpersonen

Publiek

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
NL

Wetenschappelijk

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
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. Gezonde mannelijke proefpersonen van 18 tot en met 65 jaar. Gezondheid wordt bepaald door het ontbreken van bewijs van een actieve of chronische ziekte na een gedetailleerde medische en chirurgische geschiedenis, een volledig lichamelijk onderzoek inclusief vitale functies, 12-afleidingen ECG, hematologie, coagulatie, bloedchemie, bloedserologie en urineonderzoek. In het geval van onzekere of twijfelachtige resultaten, kunnen tests die tijdens de screening worden uitgevoerd, worden herhaald vóór randomisatie om de geschiktheid te bevestigen of als klinisch irrelevant worden beoordeeld voor gezonde proefpersonen;
2. Body mass index (BMI) tussen 18 en 30 kg/m² en een minimumgewicht van 50 kg, inclusief;
3. Fitzpatrick huidtype I-III (Kaukasisch);
4. Proefpersonen en hun partners in de vruchtbare leeftijd moeten tijdens het onderzoek effectieve anticonceptie gebruiken;
5. Bekwaam en bereid om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en de studiebeperkingen na te leven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

In aanmerking komende proefpersonen mogen bij screening aan geen van de volgende uitsluitingscriteria voldoen:

1. Geschiedenis van pathologische littekenvorming (keloïde, hypertrofisch litteken) of keloïden of chirurgische littekens in het beoogde behandelingsgebied die naar de mening van de onderzoeker de dosering en/of meting in het onderzoek zouden beperken of verstoren;
2. Geschiedenis van huidkanker (basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom, melanoom);
3. Huidige en/of terugkerende klinisch significante huidaandoening op het behandelingsgebied (d.w.z. atopische dermatitis); inclusief tatoeages;
4. Geschiedenis of aanwezigheid van post-inflammatoire hyperpigmentatie.
5. Het gebruik van immunosuppressieve of immunomodulerende medicatie binnen 30 dagen voorafgaand aan inschrijving of gepland voor gebruik tijdens de studie;
6. Gebruik van topische medicatie (op recept of zonder recept verkrijgbaar

[OTC]) binnen 30 dagen na toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, of minder dan 5 halfwaardetijden (welke van de twee het langst is) in het lokale behandelingsgebied;

7. Deelname aan een experimenteel onderzoek naar geneesmiddelen of hulpmiddelen binnen 3 maanden voorafgaand aan screening of meer dan 4 keer per jaar;

8. Verlies of donatie van bloed van meer dan 500 ml binnen drie maanden voorafgaand aan screening of donatie van plasma binnen 14 dagen na screening;

9. Elke (medische) aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, mogelijk de veiligheid of therapietrouw van de patiënt in gevaar zou kunnen brengen of de succesvolle afronding van de klinische proef door de patiënt kan verhinderen;

10. Chronische infectie met HIV, hepatitis B (HBV) of hepatitis C (HCV). Een positieve HBV-oppervlakteantigeentest (HBsAg) bij screening sluit een proefpersoon uit;

11. Een geschiedenis van aanhoudende, chronische of terugkerende infectieziekten;

12. Huidige roker en/of regelmatige gebruiker van andere nicotine-bevattende producten (bijv. pleisters);

13. Geschiedenis van of huidig **drugs- of middelenmisbruik dat door de PI (of medisch gekwalificeerde aangewezen persoon) als significant wordt beschouwd, inclusief een positieve urinedrugstest.

14. Eerder gebruik van Aldara (IMQUIMOD-crème) 3 weken voorafgaand aan het baseline bezoek;

15. Bruinen door zonnebaden, overmatige blootstelling aan de zon of een zonnebank binnen 3 weken na inschrijving.

16. Een minimale erytheemdosis (MED) hoger dan 355 mJ/cm² bij screening. Alleen van toepassing op de deelnemers aan de UVB-MITT-populatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 19-02-2021

Aantal proefpersonen: 15

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-01-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-02-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 23725
Bron: Nationaal Trial Register
Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2020-005595-35-NL

Register

CCMO

ID

NL76227.056.20

Resultaten

Einddatum onderzoek: 16-04-2021

Datum resultaten gemeld: 01-08-2022

Datum eerste publicatie onderzoek

09-03-2022