

Een gerandomiseerde, beoordelaarblinde, vehikelgecontroleerde, parallelle groepsstudie om de effecten van het ontstekingsremmende medicijn prednisolon te onderzoeken in een TLR4 en een TLR7-challenge-model bij gezonde vrijwilligers.

Gepubliceerd: 30-09-2019 Laatst bijgewerkt: 15-05-2024

Primaire doelen* Om de farmacodynamische effecten van prednisolon op de LPS- of IMQ-geïnduceerde ontstekingsreactie te beoordelen* Om de veiligheid en verdraagbaarheid van intradermale LPS en lokale IMQ in combinatie met prednisolon te...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Huid- en onderhuidswiefselaandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55304

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Ontstekingsremmende medicijnen in topisch challenge model van TLR 4 en TLR7

Aandoening

- Huid- en onderhuidswiefselaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Dermatologisch model, huid onstekingsmodel

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: CHDR-funded study

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Imiquimod, LPS, Prednisolon, TLR4 en TLR7 challenge

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Tolerantie / veiligheidseindpunten

- * Bijwerkingen (AE's)
- * Vitale tekenen
- * 12-leads ECG's
- * Lokale tolerantie (erythema-beoordelingsschaal, numerieke beoordelingsschaal
(NRS) pruritus en pijn)

Farmacodynamische eindpunten

Niet-invasieve maatregelen:

- * Perfusion by Laser spikkel contrast beeldvorming (LSCI)
- * Erythema door Antera 3D-camera
- * Erytheem door klinische evaluatie (erythema-beoordelingsschaal)
- * Optische coherentie-topografie (OCT) (deel A)
- * 2D-fotografie door ATBM alleen voor fotodocumentatie (deel A)

Invasieve metingen:

* Blaar exsudaat, inclusief maar niet beperkt tot

o Cytokines en chemokines

o Flowcytometrie (bijvoorbeeld: neutrofielen, monocyten / macrofagen, CD4 + lymfocyten, CD8 + lymfocyten, CD56 + lymfocyten, CD1c dendritische cellen)

* Huid biopten:

o Lokale biomarkers, inclusief maar niet beperkt tot: IL-8, IFN-*, IL-1*,

IFN-*, MXA, MX1, IL-6, IL-10, CCL20 en HBD-2

o Immunohistochemie: CD1a, HLADR, CD8 +, CD4 +, CD14 +, CD11c complement factors, iNOS, Gasdermin, IRAK4

o Histologie (HE)

* Ex vivo blood assay

o Ex vivo cytokine release assay (imiquimod, alleen deel A)

o Ex vivo cytokine release assay (LPS, alleen deel B)

o Ex vivo NET assay (alleen deel B)

Secundaire uitkomstmaten

N.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ontsteking is een reactie op beschadigd weefsel en / of pathogenen resulterend in een afgifte van cytokines en daaropvolgende cellulaire activering. 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 het geval is bij veel ontstekingsstoornissen.

Tolachtige receptoren behoren tot de familie van patroonherkenningsreceptoren (PRR's). Deze receptoren herkennen pathogeen-geassocieerde moleculaire patronen (PAMP's) en gevaar-geassocieerde moleculaire patronen (DAMP's). Bij herkenning induceren PRR's de activering van een sterke ontstekingsreactie en starten daarmee de aangeboren immuunrespons. Tolachtige receptor 7 (TLR7) is een intracellulaire, endosomale TLR en is in staat enkelstrengs (ss) RNA van virussen en de klasse van imidazoquinolon-geneesmiddelen zoals imiquimod (IMQ) te herkennen. Toll-like receptor 4 (TLR4) is een transmembraan TLR om lipopolysaccharide (LPS) te herkennen, een groot molecuul dat wordt aangetroffen op het buitenmembraan van gramnegatieve bacteriën. Activering van TLR4 of TLR7 leidt tot de activering van de centrale transcriptiefactor, nucleaire factor- κ B en inducerende secretie van pro-inflammatoire cytokines zoals tumornecrosefactor alfa (TNF- α), interferon-gamma (IFN- γ), IFN- α , interleukine (IL) -6, IL-1 α , IL-1 β , IL-8, IL-12, IL-17, IL-22, IL-23, granulocyte macrofaag kolonie-stimulerende factor, en granulocyte kolonie-stimulerende factor (aangeboren immuniteit). Er is gemeld dat alle cytokineverhogingen en lokale effecten omkeerbaar zijn. Imiquimod heeft zowel in vitro als in vivo tumorcidale en antivirale effecten aangetoond. Aldara (imiquimod 5%) crème is een immuunresponsmodifier voor lokale toediening en is momenteel op de markt voor (pre) kwaadaardige en HPV-geïnduceerde huidletsels (zie SPC Aldara). De veiligheid en werkzaamheid van imiquimod bij immunosuppressieve patiënten zijn niet vastgesteld.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen

- * Om de farmacodynamische effecten van prednisolon op de LPS- of IMQ-geïnduceerde ontstekingsreactie te beoordelen
- * Om de veiligheid en verdraagbaarheid van intradermale LPS en lokale IMQ in combinatie met prednisolon te beoordelen

Secundaire doelstellingen

- * Onderzoek naar farmacodynamische biomarkers bepaald in blaren exsudaat in vergelijking met biopten bij LPS of IMQ-geïnduceerde ontstekingsreactie

Onderzoeksopzet

Een placebo gecontroleerd interventioneel onderzoek om de ontstekingsremmende effecten van oraal prednisolon te beoordelen in een LPS of IMQ huid challenge model bij gezonde vrijwilligers.

In deel A van deze studie zal IMQ worden toegediend op een huidgebied dat gestript is met tape op de bovenrug in combinatie met orale toediening van prednisolon.

In deel B van deze studie zullen vrijwilligers LPS injecties krijgen in combinatie met orale toediening van prednisolon of placebo

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel A : Imiquimod en Prednisolon Deel B : LPS en Prednisolon of placebo

Inschatting van belasting en risico

Het algemene doel van deze studie is het evalueren van de ontstekingsremmende en immunomodulerende eigenschappen van prednisolon in een LPS en een IMQ huid challenge model bij gezonde vrijwilligers. Prednisolon staat bekend om de bijwerkingen bij langdurig gebruik in een hoge dosis, maar in dit onderzoek wordt het product slechts gedurende een beperkt aantal dagen (maximaal 4 dagen) gebruikt en daarom zullen er waarschijnlijk geen blijvende effecten optreden. We verwijzen naar de SPC voor meer informatie. Van dit onderzoek kan voor de deelnemende proefpersonen geen medisch voordeel worden verwacht.

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 of vrouwelijke proefpersonen (voor deel B alleen mannelijke proefpersonen), van 18 tot 45 jaar oud. Gezonde status wordt gedefinieerd door afwezigheid van bewijs van enige actieve of chronische ziekte na een gedetailleerde medische en chirurgische geschiedenis, een volledig lichamelijk onderzoek inclusief vitale functies, 12-leads ECG, hematologie, bloedchemie, bloedserologie en urineonderzoek. In het geval van onzekere of twijfelachtige resultaten, kunnen tests die tijdens screening zijn uitgevoerd, vóór randomisatie worden herhaald om in aanmerking te komen of klinisch irrelevant worden geacht voor gezonde proefpersonen;
2. Body mass index (BMI) tussen 18 en 30 kg / m² en een maximaal gewicht van 100 kg, inclusief;
3. Fitzpatrick huidtype I-III (Kaukasisch);
4. Proefpersonen en hun partners in de vruchtbare leeftijd moeten effectieve anticonceptie gebruiken voor de duur van het onderzoek;
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)

Proefpersonen moeten bij de screening aan geen van de volgende uitsluitingscriteria voldoen:

1. Gevaccineerd binnen de laatste 3 maanden; COVID19 vaccinatie is toegestaan tot 4 weken voor de eerste prednisolon/placebo dosering, en vanaf 2 weken na de laatste prednisolon/placebo dosering.
2. Familiegeschiedenis van psoriasis;
3. Geschiedenis van pathologische littekenvorming (keloïde, hypertrofisch litteken);
4. Heb een huidige en / of terugkerende pathologische, klinisch significante huidaandoening in het behandelingsgebied (d.w.z. atopische dermatitis); inclusief tatoeages
5. Eerder gebruik van Aldara (IMQ-crème) 3 weken voor het baseline bezoek (deel A alleen)
6. Bekende overgevoeligheid voor het (niet) onderzoeksgeneesmiddel,

- geneesmiddelen van dezelfde klasse of een van hun hulpstoffen;
7. Overgevoeligheid voor dermatologische marker bij screening;
 8. Vereiste van immunosuppressieve of immunomodulerende medicatie binnen 30 dagen voorafgaand aan de inschrijving of gepland om te gebruiken tijdens de studie;
 9. Gebruik van topische medicatie (recept of zonder recept [OTC]) binnen 30 dagen na toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, of minder dan 5 halfwaardetijden (afhankelijk van welke langer is) in lokaal behandingsgebied
 10. Bruinen als gevolg van zonnebaden, overmatige blootstelling aan de zon of een zonnebank binnen 3 weken na inschrijving;
 11. Deelname aan een onderzoek naar geneesmiddelen of hulpmiddelen binnen 3 maanden voorafgaand aan screening of meer dan 4 keer per jaar.
 12. Verlies of donatie van bloed van meer dan 500 ml binnen drie maanden voorafgaand aan screening (deel A en deel B), donatie van plasma binnen 14 dagen vooraf keuring (deel B).
 13. Elke (medische) aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, mogelijk de veiligheid of de naleving van de patiënt in gevaar kan brengen of de succesvolle voltooiing van de klinische proef door de patiënt kan verhinderen.
 14. Latente diabetes mellitus
 15. Vrijwilligers met klinisch relevante infecties
 16. Huidige roker en / of regelmatige gebruiker van andere nicotine-bevattende producten (bijvoorbeeld pleisters); of positieve urinecotininetest bij screening (alleen deel B)
 17. Geschiedenis van of actueel drugs- of drugsmisbruik dat door de PI (of medisch gekwalificeerde aangewezen persoon) als significant wordt beschouwd, inclusief een positieve screening op urine.
 18. Proefpersonen die positief testen op een SARS-CoV-2-infectie
 19. Proefpersonen met een BMI > 30 en / of cardiovasculaire, ademhalings- of immuunsysteemaandoeningen

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 06-02-2020
Aantal proefpersonen: 60
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Aldara 5% creme
Generieke naam: imiquimod
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Prednisolon drank 5 mg/ml
Generieke naam: prednisolon

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-09-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-12-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-01-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-01-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	14-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	01-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	06-03-2021
Soort:	Amendement
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: 28349

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2019-003567-21-NL
CCMO	NL71422.056.19
OMON	NL-OMON28349