

Een verkennend tweedelig onderzoek in één centrum om cutane lupus erythematosus te karakteriseren en het effect van een immuunchallenge te onderzoeken door CLE-patiënten te vergelijken met gezonde vrijwilligers.

Gepubliceerd: 25-09-2023 Laatste bijgewerkt: 30-11-2024

Primaire doelstellingen- Het evalueren van ziektegerelateerde karakteristieken en biomarkers bij patiënten met CLE in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Secundaire doelstellingen- De variabiliteit van de geselecteerde biomarkers tussen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53201

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Diepgaande fenotypering van cutane lupus erythematosus.

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

cutane lupus erythematosus, lupus die de huid aantast

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: Clinical Research Organisation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cutane, erythematosus, Fenotypering, lupus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Tolerabiliteit / veiligheidseindpunten

Deel A: niet van toepassing.

Deel B: veiligheid en verdraagbaarheid na topicale IMQ challenge zullen worden

beoordeeld aan de hand van de volgende eindpunten:

- Beoordeling van de applicatieplaats (LIGS), inclusief de erytheembeoordelingsschaal
- Vitale functies (HR, BP)
- lichaamstemperatuur
- Door de patiënt gerapporteerde uitkomsten (jeuk, pijn)

observationele en farmacodynamische eindpunten

- Huidzuigblaren (cellen en proteomics van de micro-omgeving)
- Huid punchbiopten
 - o Histologie
 - o RNA-sequentiebepaling

- Beeldvorming:
 - o Laser Speckle Contrast Imaging* (microcirculatie)
 - o Antera 3D multispectrale beeldvorming* (3D huidmorphologie, erytheem, hemoglobinegehalte)
 - o Optische coherentie tomografie* (huidmorphologie, epidermale dikte, doorbloeding)
 - o AquaFlux en GPSkin Barrier Pro-1* (transepidermaal vochtverlies, hydratatie van de hoornlaag)
 - o 2D-fotografie*
- Strippen van tape (lipidomics, OLINK)*
- Huiduitstrijkjes (microbioom)*
- Fecale microbiota*
- Laboratorium (bloed):
 - o IFN signatuur
 - o Ex vivo imiquimod
 - o Cytokinen
 - o Complement
 - o Autoantilichamen
- Door patiënten gerapporteerde uitkomsten (DLQI, 5D-jeuk, NRS jeuk en pijn, slapeloosheid)*
- Patiënttevredenheid over beeldvormende en niet-beeldvormende hulpmiddelen/interventies*

Eindpunten gemarkeerd met '*' duiden op niet-invasieve handelingen.

Secundaire uitkomstmaten

N.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cutane lupus erythematosus (CLE) is een auto-immuunziekte die geïsoleerd op de huid kan voorkomen of als een manifestatie van systemische lupus erythematosus (SLE) (Stannard en Kahlenberg, 2016). Subtypen van CLE, die verschillen in laesiemorfologie en histopathologie, zijn onder andere acute cutane LE (ACLE), subacute cutane LE (SCLE), intermitterende cutane LE (ICLE) oftewel lupus tumidus (LET) en chronische cutane LE (CCLE). CCLE kan verder onderverdeeld worden in verschillende subtypes waaronder (maar niet beperkt tot) cutane discoïde LE (CDLE) en LE profundus (LEP).

De pathogenese en pathofysiologie van CLE worden niet volledig begrepen. Het huidige concept met betrekking tot het ontstaan van de ziekte bestaat uit een genetische achtergrond die predisponeert voor CLE, getriggerd door factoren zoals UV-licht, wat leidt tot cellulaire stress en uiteindelijk tot het vrijkomen van DNA-componenten in keratinocyten (Fetter et al., 2022).

Activering van zowel Toll-like receptor (TLR)-afhankelijke als TLR-onafhankelijke ontstekingssignaleringscascades leidt tot een verhoogde expressie van verschillende cytokinen, met name type I interferon (IFN). Type I interferon medieert verhoogde expressie van proinflammatoire chemokines via de JAK-STAT pathway, wat leidt tot rekrutering van immuuncellen, afgifte van cytokines en een chronische reactivering van aangeboren immuunpathways. Bevindingen over de pathogenese van de ziekte hebben geleid tot de ontwikkeling van verschillende doelgerichte therapieën die momenteel worden onderzocht in klinische studies. Gezien de beperkte werkzaamheid van selectieve IFN-antilichamen in klinische onderzoeken is het echter mogelijk dat het blokkeren van één belangrijke pathway niet voldoende is om de ziekteactiviteit te verminderen (Kalunian et al., 2016), (Khamashta et al., 2016) (Werth et al., 2017).

Gezien het complexe en heterogene karakter van de ziekte is de identificatie en ontwikkeling van specifieke biomarkers voor de diagnose, de subtypering van de ziekte, de ernst van de ziekte en de respons op de behandeling bij CLE een uitdaging. Slechts enkele biomarkers voor CLE zijn gevalideerd en op grote schaal in de klinische praktijk toegepast (Zhu et al., 2021). Type I interferon-induceerbare eiwitten kunnen mogelijk worden gebruikt om de ernst van de ziekte bij SCLE en CDLE te beoordelen (Braunstein et al., 2013).

Bovendien kan een laag complement in CLE-patiënten gerelateerd zijn aan een

slechte prognose en een verhoogd risico op het ontwikkelen van systemische ziekten (Vera et al., 2010) (Vera et al., 2010).

In deze studie willen we CLE verder karakteriseren door gebruik te maken van een diepe fenotypering. De studie bestaat uit een observationeel (deel A) en interventioneel (deel B) deel bij CLE-patiënten en gezonde vrijwilligers. Het hoofddoel is het karakteriseren van objectief gemeten ziektekenmerken en het detecteren van nieuwe biomarkers voor CLE(-subtypes). Om specifiek de rol van TLR7 activatie in de pathofysiologie van de verschillende klinische subtypes van CLE te bestuderen, zal een ex vivo (deel A) en in vivo (deel B) immuun challenge met imiquimod worden uitgevoerd.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

- Het evalueren van ziektegerelateerde karakteristieken en biomarkers bij patiënten met CLE in vergelijking met gezonde vrijwilligers.

Secundaire doelstellingen

- De variabiliteit van de geselecteerde biomarkers tussen patiënten evalueren
- De immuunrespons van CLE-patiënten onderzoeken na een (lokale) ex vivo en in vivo imiquimod huidchallenge in vergelijking met gezonde vrijwilligers.

Onderzoeksopzet

Dit is een ééncenter, tweedelige, verkennende studie bij CLE-patiënten en gezonde vrijwilligers. Voor deel A zullen maximaal 30 patiënten met subacute cutane lupus erythematosus (SCLE), chronische discoïde cutane lupus erythematosus (CDLE) of lupus tumidus (LET) (ten minste 6 per subtype) worden geïnccludeerd. Patiënten zullen worden gerekruteerd uit meerdere centra. Ter vergelijking zullen 10 gezonde vrijwilligers (van dezelfde leeftijd) worden geïnccludeerd. Gezonde vrijwilligers en CLE-patiënten zullen het CHDR in totaal twee keer bezoeken voor deel A: een screeningsbezoek en een bezoek op dag 1. Alle gezonde vrijwilligers zullen worden ingeschreven in het CHDR. Alle gezonde vrijwilligers zullen worden ingeschreven in deel B en patiënten met de diagnose CDLE kunnen worden ingeschreven in deel B. In deel B zullen patiënten en gezonde vrijwilligers het CHDR bezoeken voor 6 bezoeken: een screeningsbezoek, dag 1-4 en een EOS bezoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Aldara 5% is een crème die het actieve ingrediënt imiquimod (50 mg/g) bevat. Imiquimod is geregistreerd voor verschillende indicaties, waaronder de behandeling van basaalcelcarcinoom, actinische keratose en perianale wratten. Imiquimod wordt ook algemeen gebruikt als farmacologisch challenge-middel om een voorbijgaande milde tot matige, volledig reversibele huidontsteking te induceren. In deel A van deze studie zal bloed van CLE-patiënten en gezonde vrijwilligers worden afgenomen en (ex vivo) worden gestimuleerd met imiquimod. In deel B van deze studie wordt imiquimod door getraind

medisch personeel aangebracht op twee niet-lesionale huidgebieden van CLE-patiënten en gezonde vrijwilligers. Een dosis van 5 mg IMQ (100 mg Aldara®) per behandelingsplaats zal worden aangebracht met behulp van 12 mm Finn Chambers, gedurende 2 opeenvolgende dagen onder occlusie.

Inschatting van belasting en risico

Het algemene doel van deze studie is om objectief gemeten ziektegerelateerde kenmerken te evalueren om patiënten met CLE uitgebreid te karakteriseren in vergelijking met gezonde vrijwilligers.

Er wordt geen medisch voordeel verwacht voor de deelnemers tijdens zowel deel A als B van deze studie.

Hoewel alle onderzoeksprocedures als minimaal invasief worden beschouwd, kunnen deelnemers pijn en/of hematoom en in zeldzame gevallen lokale infectie ervaren tijdens en na een huidbiopsie en/of venapunctie. Zowel biopsies als zuigblaren kunnen mogelijk een blijvend litteken op de huid achterlaten, daarom worden gezonde proefpersonen met een voorgeschiedenis van hypertrofische littekenvorming of keloïd uitgesloten. Plaatselijke toepassing van IMQ bij gezonde vrijwilligers zal resulteren in een milde tot matige huidontsteking, die spontaan geneest. Bij CLE-patiënten kan toepassing van IMQ een CLE(-achtige) huidlaesie veroorzaken. Het zal echter plaatselijk worden aangebracht op een klein huidoppervlak (met een Finn-kamer van 12 mm) en voor een korte periode (2 toepassingen in 48 uur). De huidgebieden waar de IMQ op Dag 1 in deel B is aangebracht, worden voorafgaand aan de volgende geplande IMQ-toediening gecontroleerd om te bepalen of de IMQ-toepassing kan worden voortgezet. Daarnaast wordt op individuele basis bepaald of CDLE-patiënten kunnen deelnemen aan deel B. Bij het optreden van een persistente huidlaesie na IMQ-toepassing worden de patiënten gevolgd totdat de laesie volledig is verdwenen.

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)

In aanmerking komende gezonde vrijwilligers moeten bij de screening voldoen aan alle volgende inclusiecriteria:

1. Ondertekende geïnformeerde toestemming voorafgaand aan elke door het onderzoek voorgeschreven procedure.
2. Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen, van 18 jaar of ouder op het moment van ondertekening van de geïnformeerde toestemming; in het algemeen, stabiele goede gezondheid naar het oordeel van de onderzoeker op basis van de resultaten van een medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale functies, ECG en laboratoriumonderzoek uitgevoerd tijdens de screening. Naar goeddunken van de klinische onderzoeker kunnen herhaalde laboratoriumtests worden uitgevoerd.
3. Body mass index (BMI) $> 18,0$ en $< 32,0$ kg/m².
4. Fitzpatrick huidtype I-III (Kaukasisch).
5. Proefpersonen en hun vruchtbare partners moeten effectieve anticonceptie gebruiken gedurende de studieduur van het onderzoek.
6. Geen klinisch significante huidziekte zoals beoordeeld door de onderzoeker.
7. Geen voorgeschiedenis van hypertrofische littekenvorming of keloïd.
8. De proefpersoon is bereid af te zien van het aanbrengen van enig topisch product (bijv. zalven, crèmes of waslotions) op de doellaesie(s) 24 uur voorafgaand aan elke dag van het studiebezoek.

9. Proefpersoon kan goed communiceren met de onderzoeker in de Nederlandse taal en is bereid om aan de studie-eisen te voldoen.

In aanmerking komende CLE-patiënten moeten bij de screening voldoen aan alle volgende inclusiecriteria:

1. Ondertekende geïnformeerde toestemming voorafgaand aan elke door het onderzoek voorgeschreven procedure.
2. Mannelijke of vrouwelijke CLE-patiënten, 18 jaar of ouder op het moment van ondertekening van geïnformeerde toestemming; in het algemeen in stabiele goede gezondheid naar het oordeel van de onderzoeker op basis van de resultaten van een anamnese, lichamelijk onderzoek, vitale functies, ECG en laboratoriumonderzoek uitgevoerd tijdens de screening. Naar goeddunken van de klinische onderzoekers kunnen herhaalde laboratoriumtests worden uitgevoerd.
3. Body mass index (BMI) $> 18,0$ en $< 35,0$ kg/m².
4. Alleen van toepassing op CDLE-patiënten die ook in deel B deelnemen: Fitzpatrick huidtype I-III (Kaukasisch).
5. Proefpersonen en hun vruchtbare partners moeten effectieve anticonceptie gebruiken gedurende de studie.
duur van de studie.
6. De patiënt kan goed communiceren met de onderzoeker in de Nederlandse taal en is bereid om aan de studie-eisen te voldoen.
7. De proefpersoon is bereid om 24 uur voorafgaand aan elke dag van het studiebezoek geen topische producten (bijv. zalven, crèmes of waslotions) op de doellaesie(s) aan te brengen.
8. Deelnemers moeten een diagnose SCLE, CDLE of LET hebben die voldoet aan het volgende:
 - Bevestigde CLE-diagnose door klinisch-pathologische correlatie.
 - Ten minste één CLE huidlaesie van ten minste 3x3 cm geschikt zoals beoordeeld door de onderzoeker voor metingen uitgevoerd in de studie.
 - Locatie van de laesie(s) geselecteerd voor biopsie buiten het gezicht (mogelijk zijn bijv. nek, borst, rug, ledematen, hoofdhuid, oor etc.).
 - Gebruik van een van de volgende systemische behandelingen voor CLE en SLE (indien van toepassing) (minimaal 8 weken stabiel) met of zonder gebruik van lokale therapie:
 - o geen
 - o Hydroxychloroquine
 - o Prednisolon
 - o Methotrexaat
 - o Mycofenaat-mofetil
 - o Een combinatie van bovengenoemde behandelingen
 - Een algehele CLE Disease Area and Severity Index Activity (CLASI-A) Score ≥ 3 zonder rekening te houden met diffuse alopecia of orale ulcera.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

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

1. (Voorgeschiedenis van) immunologische afwijking (bijv. immuunsuppressie) die naar de mening van de onderzoeker de studiedoelen kan verstoren.
2. Hebben een huidige en/of terugkerende klinisch significante huidaandoening, inclusief tatoeages.
3. Antibioticagebruik, operatie of klinisch significante ingreep door chirurg/tandarts binnen een maand voor Dag 1.
4. Positief hepatitis B-oppervlakteantigeen (HbsAg), hepatitis C-antilichaam (HCV ab) of antilichaam tegen humaan immunodeficiëntievirus (HIV ab) bij screening.
5. Deelname aan een onderzoek naar geneesmiddelen binnen 3 maanden voorafgaand aan de screening of meer dan 4 keer per jaar.
6. Verlies of donatie van bloed van meer dan 500 ml binnen drie maanden voorafgaand aan de screening.
7. De proefpersoon stemt in met het afzien van het gebruik van medicijnen binnen 28 dagen voorafgaand aan dag 1, als de onderzoeker oordeelt dat dit de studiedoelen kan verstoren.
8. Geschiedenis van alcoholmisbruik of consumptie van meer dan 5 standaarddranken per dag gemiddeld binnen 3 maanden voor de screening.
9. Positieve urinetest op drugs of geschiedenis van misbruik bij screening. Urine drugtest kan worden herhaald naar goeddunken van de onderzoeker.
10. Zwanger, een positieve zwangerschapstest, van plan zwanger te worden tijdens de uitvoering van het onderzoek, of borstvoeding geven.
11. (Een voorgeschiedenis van) een klinisch significante medische aandoening, factor of afwijking die de uitvoering of interpretatie van het onderzoek zou kunnen verstoren, zoals beoordeeld door de onderzoeker.
12. Eerder gebruik van Aldara (imiquimod crème) 3 maanden voorafgaand aan het bezoek op dag 1 in deel B.
13. Elke actieve of chronische en/of ongecontroleerde aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, de uitvoering of interpretatie van het onderzoek kan beïnvloeden.
14. Verhoogd risico op delirium op basis van de deliriumscreening (dat wil zeggen dat minimaal één van de deliriumrisicovragen bij het screeningsbezoek met *ja* is beantwoord, alleen van toepassing voor deelnemers > 70 jaar oud).

In aanmerking komende CLE-patiënten moeten bij de screening aan geen van de bovengenoemde en volgende uitsluitingscriteria voldoen:

1. Aanwezigheid van een relevante huidinfectie of ziekte in de doelgebieden anders dan de observationele ziekte (CLE), inclusief, maar niet beperkt tot atopische dermatitis, psoriasis vulgaris en dermatomycose.
2. Behandelingen hebben ondergaan voor CLE of een andere ziekte binnen de volgende intervallen voorafgaand aan dag 1:
 - a. <2 weken voor lokale behandeling, bijv. corticosteroïden op de doelzone(s)

- b. <6 weken voor systemische therapie met immunosuppressieve middelen (anders dan stabiel gebruik van de toegestane systemische behandeling gedurende minimaal 8 weken van hydroxychloroquine)
- c. <12 weken voor biologische geneesmiddelen
- d. <8 weken procedure of operatie in of nabij de doelgebieden
- e. <3 maanden voor chemotherapeutische behandeling
- 3. Aanwezigheid van ernstige lupus-geassocieerde nierziekte.
- 4. Aanwezigheid van antifosfolipidensyndroom.
- 5. Actieve of onstabiele lupus-geassocieerde neuropsychiatrische ziekte.
- 6. Ernstige manifestatie(s) van SLE in organen (bijv. actieve myocarditis) of onstabiele ziekte zoals beoordeeld door de onderzoeker.
- 7. Diagnose van systemische lupus erythematoses (SLE) volgens de EULAR-ACR-criteria (2019) of substantiële indicatie voor systemische betrokkenheid (alleen deel B).
- 8. Lage complementspiegels (C3 en/of C4) bij screening (< ULN) (alleen deel B).
- 9. Positieve ANA en anti-dsDNA en/of anti-SM bij screening (alleen deel B).

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	22-03-2024
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	25-09-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2024
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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL84645.056.23