

Een gerandomiseerde, enkelblinde, zoutgecontroleerde, dosisbepalende studie om de jeuk en ontstekingsreactie op intradermale histamine te karakteriseren bij gezonde vrijwilligers en patiënten met atopische dermatitis

Gepubliceerd: 09-12-2019 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Primaire doelen • Om de histamine-dosis respons op jeuk te karakteriseren • De reactie op intradermale histamine profileren door: o Klinische metingen o Biofysische metingen o Imaging o Moleculaire en cellulaire reacties
Secundaire doelstelling • ...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Epidermale en dermale aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54996

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Karakterisatie van een pruritus challenge-model

Aandoening

- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

Atopische Dermatitis, Eczeem

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Maruho Co., Ltd

Overige ondersteuning: Maruho

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AD, Challenge, Jeuk

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Tolerantie / veiligheidseindpunten

- Monitoring van bijwerkingen
- Monitoring van HR, BP en temperatuur
- Lokale tolerantie (Visual Analog Scale (VAS) pruritus)

Farmacodynamische eindpunten

De injectieplaatsen worden gedurende maximaal 240 minuten gemonitord.

Veiligheidsbeoordelingen en niet-invasieve beoordelingen van de werkzaamheid (beeldvorming) worden uitgevoerd bij aanvang, direct na histamine en saline toediening na 10, 30 en 60 minuten.

Beeldmetingen (deel A + deel C)

- Perfusion by Laser speckle contrast imaging (LSCI)
- Erythema door Antera 3D-camera
- Wheal en flare door Antera 3D-camera
- Wheal en flare door klinische evaluatie (erythema gradering schaal)
- Erytheem door colorimetrie (DSM III)

Biochemische metingen

- Huidbiopten (deel C). Uitleesmaatregelen kunnen omvatten, maar zijn niet beperkt tot:

o Immunohistochemie:

- Eosinofielen
- Monocyten / macrofagen
- Mastcellen
- IgE, IgG

o qPCR (exploratief):

- NaV 1.1 to 1.9 expression

Proefpersoon gerapporteerde resultaten

Jeukintensiteit wordt beoordeeld op een 100 mm visuele analoge schaal (VAS) in alle delen. Na elke toediening met histamine/NaCl en wordt elke minuut van tot 15 minuten de jeuk onderzocht. Na 15 minuten wordt jeuk elke 5 minuten tot 30 minuten na de challenge gemeten.

Bovendien wordt jeuk ook beoordeeld na 45 minuten en 60 minuten uitdaging (alleen deel A en deel B).

Pijnintensiteit wordt beoordeeld op een 100 mm visuele analoge schaal (VAS) in elk deel na elke pre-dosis, post-dosis, na 10, 30, 45 en 60 minuten histamine-challenge in deel A en B.

Als de proefpersoon aan het einde van een ronde nog steeds aanzienlijke jeuk of

pijn ervaart, beslist de arts of dit klinisch relevant is en geeft hij toestemming voor de volgende dosis / histamine-uitdaging.

De volgende resultaten zijn opgenomen om jeuksensibilisatie met de verschillende histamine-doses en het verschil tussen HV- en AD-patiënten te evalueren.

- Maximale jeuk / piek jeuk
- Tijd tot maximale jeuk
- Tijd om jeuk te verminderen
- AUCitch

Secundaire uitkomstmaten

N.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bij veel dermatologische aandoeningen is jeuk een van de impactvolle en belastende symptomen waarmee patiënten dagelijks worden geconfronteerd. Hoewel jeuk op zichzelf wordt gezien als een goedaardig symptoom, kan jeuk nadelige gevolgen hebben voor het welzijn en het dagelijkse leven van de patiënt. Bovendien gaat chronische jeuk vaak gepaard met verschillende onaangename gewaarwordingen zoals pijn of een branderig gevoel. De mechanismen die ten grondslag liggen aan jeuk zijn niet goed bekend en worden verergerd door de subjectieve aard van jeuk.

In de dermatologie wordt jeuk voornamelijk veroorzaakt door ontsteking of huidbeschadiging. Veranderingen in de barrièrefunctie van de huid kunnen leiden tot jeuk door endogene mediators of exogene allergenen die in contact komen met de huid.

De primaire sensorische zenuwvezels die de huid innervieren, worden in drie groepen ingedeeld op basis van de mate van myelinisatie, diameter en

geleidingssnelheid. De dikke gemyelineerde A β -vezels dragen tactiele sensatie over, terwijl de dun gemyelineerde A δ en niet-gemyelineerde C-vezels voornamelijk betrokken zijn bij de geleiding van thermische- en pijn / jeuksensatie. Jeuk wordt voornamelijk overgebracht door deze niet-gemyelineerde, langzaam geleidende C-vezels. Deze vezels strekken zich uit tot de dermo-epidermale kruising met vrije uiteinden die doordringen in de epidermis waar sensatie wordt gedetecteerd. De cellichamen voor deze vezels bevinden zich in de dorsale wortelganglia (DRG), net buiten het ruggenmerg. Vanaf hier hebben beide sensaties betrekking op secundaire transmissie-neuronen die via het contralaterale spinothalamic-kanaal naar de thalamus ascenderen (Garibyan et al 2013).

Pruritogenen interageren met receptoren of ionkanalen op de zenuwvezels. De receptoren die vaak betrokken zijn, zijn G-proteïne gekoppelde receptoren (GPCR). GPCR's detecteren en reageren op een breed scala aan liganden of stimuli en zijn het doelwit van veel geneesmiddelen. GPCR's die relevant zijn voor jeuk reageren op histamine, prostaglandinen, neuropeptiden en proteasen. De ionenkanalen die primair betrokken lijken te zijn, zijn leden van de familie van de transient receptor potential (TRP). Als voorbeeld detecteert TRPV1 capsaïcine, het actieve ingrediënt in chilipepers.

Verschillende medicijnen met verschillende werkingsmechanismen zijn momenteel in ontwikkeling. Deze medicijnen kunnen leiden tot gerichte therapie van perifere jeuk, onafhankelijk van het blokkeren van ontstekingen. Voor de ontwikkeling van klinische geneesmiddelen zijn efficiënte en effectieve pruritus uitlokkende challengemodellen bij mensen nodig. Voor deze doeleinden is een verscheidenheid aan verschillende verbindingen getest, waaronder cowhage, capsaïcine en histamine. Er is veel ervaring opgedaan met histamine dat ook wordt gebruikt als positieve controle van de huidpriktest bij allergietesten die routinematig wordt vervolgd in de klinische praktijk. Er zijn echter nauwelijks bioquantitatieve metingen uitgevoerd om de jeukrespons na histamine-injectie te karakteriseren.

Het doel van deze studie is om de dosis-pruritogene respons na intradermale histamine-injectie bij gezonde vrijwilligers en patiënten met atopische dermatitis te karakteriseren. Deze opstelling zal een challengemodel creëren dat huid jeuk induceert die toekomstige toepassing als bewijs van farmacologie of profilering van geneesmiddelen in ontwikkelingsprogramma's voor geneesmiddelen mogelijk maakt. Omdat histamine bekend staat als een minder krachtig jeukmiddel, zal het onderzoek ook patiënten met atopische dermatitis inschrijven waar de laesiesite zal worden geëvalueerd om het verschil in de jeukrespons bij patiënten te bestuderen. Met de toepassing orale antihistamine kan de omkering van een vast histamine-dosiseffect in beide populaties worden onderzocht.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen

- Om de histamine-dosis respons op jeuk te karakteriseren
- De reactie op intradermale histamine profileren door:
 - o Klinische metingen
 - o Biofysische metingen
 - o Imaging
 - o Moleculaire en cellulaire reacties

Secundaire doelstelling

- Vergelijking met jeukinductie bij gezonde vrijwilligers en patiënten met atopische dermatitis
- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van intradermale histamine-uitdaging te beoordelen

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, enkel (proefpersoon)-geblindeerde, zoutgecontroleerde, dosisbepalende, studie om de pruritus en immuunrespons op intradermale histamine bij gezonde vrijwilligers en patiënten met atopische dermatitis te karakteriseren.

De studie is verdeeld in drie delen: in deel A wordt de optimale dosis histamine onderzocht bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met atopische dermatitis om de prurituschallenge te verbeteren. Deel B zal worden uitgevoerd om de jeukrespons te onderzoeken door toediening van histamine dihydrochloride via intradermale injectie en huidpriktest. In deze twee delen wordt de optimale toedieningswijze en dosering bepaald.

Deel B zal worden uitgevoerd om de jeukrespons te onderzoeken door toediening van histamine dihydrochloride via intradermale injectie en huidpriktest. In deze twee delen wordt de optimale toedieningswijze en dosering bepaald. In deel C wordt orale antihistamine gebruikt als positieve controle om tegengaan van de door histamine geïnduceerde pruritusuitdaging te beoordelen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Investigational product: histamine dihydrochloride Non-investigational product: Cetirizine 10 mg of placebo

Inschatting van belasting en risico

Het algemene doel van deze studie is het karakteriseren van een pruritusmodel bij intradermale histamine-injectie bij gezonde vrijwilligers en patiënten met atopische dermatitis. Bovendien zal het omkeringseffect van histamine-challenge worden onderzocht door systemische antihistamine toe te passen. Van dit onderzoek kan voor de deelnemende proefpersonen geen medisch voordeel worden verwacht.

Contactpersonen

Publiek

Maruho Co., Ltd

Chudoji Awatacho 93 .
Shimogyo-ku, Kyoto 600-8815
JP

Wetenschappelijk

Maruho Co., Ltd

Chudoji Awatacho 93 .
Shimogyo-ku, Kyoto 600-8815
JP

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)

Alle deelnemers

1. body mass index (BMI) tussen 18 en 30 kg/m², inclusief, en met een minimumgewicht van 50 kg;
2. Fitzpatrick huidtype I-II (Kaukasisch);
3. Alle proefpersonen moeten effectieve anticonceptie gebruiken voor de duur van het onderzoek;
4. Bekwaam en bereid om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en de

studiebeperkingen na te leven.

Gezonde vrijwilligers

5. Gezonde mannelijke proefpersonen, 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;

AD patiënten

6. Mannelijke en vrouwelijke proefpersonen met milde tot matige AD (IGA 2 of 3) van 18 tot 65 jaar oud, inclusief. De gezondheidstoestand wordt geverifieerd door het ontbreken van bewijs van klinisch significante actieve of ongecontroleerde chronische ziekte anders dan AD na een gedetailleerde medische geschiedenis en een volledig lichamelijk onderzoek;

7. Gediagnosticeerd met AD volgens de Hanifin & Rajka diagnostische criteria;

8. Geschikte hoeveelheid aangedane huid gedefinieerd als een eczeemlaesie van ten minste 1% BSA voor elke laesies (volaire onderarmen en/of bij voorkeur bovenrug, totaal 3 laesies)

9. IGA 2 of 3

10. VAS itch van ≤ 30 bij keuring en voor de eerste toediening bij de doel laesies

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Alle deelnemers

1. Ziektes geassocieerd met aantasting van het immuunsysteem, inclusief auto-immuunziekten, HIV en transplantatiepatiënten;

2. Geschiedenis van pathologische littekenvorming (keloïde, hypertrofisch litteken);

3. Overmatige blootstelling aan de zon of een zonnebank binnen 3 weken na inschrijving

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

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

6. Huidige roker en/of regelmatige gebruiker van andere nicotinebevattende producten (bijv. pleisters);

7. Voorgeschiedenis van of huidig misbruik van drugs of middelen die door de PI (of medisch gekwalificeerde gedelegeerde) als significant wordt beschouwd, inclusief een positieve drug screen in urine.

8. Gebruik van antihistaminica binnen 3 weken vóór aanvang van de studie;
9. Deelnemers die een huidreactie krijgen van het dermapotlood.
10. De deelnemer heeft een lichaamstemperatuur van >38.0 °C bij elk bezoek.

Gezonde vrijwilligers

11. Patiënten die lijden aan chronische jeuk, gedefinieerd als de aanwezigheid van jeukende symptomen die langer dan 6 weken duren;
12. Voorgeschiedenis van atopie;
13. Huidige en/of terugkerende pathologische, klinisch significante huidaandoening in het behandelingsgebied (zoals atopische dermatitis);

AD patiënten

14. Vereist gebruik van immunosuppressieve of immunomodulerende medicatie binnen 30 dagen voorafgaand aan de inschrijving of gepland om te gebruiken in de loop van de studie;
15. Zwanger, een positieve zwangerschapstest, van plan zwanger te worden of borstvoeding te geven;

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Enkelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	31-12-2019
Aantal proefpersonen:	32
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam: Allergopharma priktest
Generieke naam: Histaminedihydrochloride
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-12-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-12-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-03-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-05-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-06-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-03-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-03-2021
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: 28663

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2019-004261-40-NL
CCMO	NL71946.056.19

Resultaten

Einddatum onderzoek: 11-08-2021

Datum resultaten gemeld: 14-11-2022

Datum eerste publicatie onderzoek

07-11-2022