

Een fase 0 onderzoek bij gezonde vrijwilligers en patiënten met cutane lupus erythematosus om de respons van de huid op een UV-B challenge te karakteriseren.

Gepubliceerd: 29-09-2023 Laatste bijgewerkt: 19-10-2024

Primaire doelstellingen- Het karakteriseren van de immuunrespons van de huid van gezonde vrijwilligers na een UV-B huid challenge- Het karakteriseren van de immuunrespons van de huid van CLE-patiënten na een UV-B challenge op de niet-lesionale huid...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Epidermale en dermale aandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON56266

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

UV-B-challenge bij gezonde vrijwilligers en CLE-patiënten

Aandoening

- 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: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CLE patiënten, UV-B challenge

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Karakteriseren van de dermale immuunrespons van gezonde vrijwilligers na een UV-B-huidchallenge
- Om de dermale immuunrespons van CLE-patiënten te karakteriseren na een UV-B-huidchallenge op een niet-laesie huid
- Evaluatie van de test-hertestvariabiliteit van de UV-B-challenge bij gezonde vrijwilligers en CLE-patiënten

Secundaire uitkomstmaten

- Het evalueren van ziektegerelateerde kenmerken en biomarkers bij patiënten met CLE in vergelijking met gezonde vrijwilligers
- Om tijdgerelateerde veranderingen in ziektegerelateerde kenmerken bij patiënten met CLE te evalueren

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 et al., 2016). Subtypen van CLE, die verschillen in de morfologie en histopathologie van de laesies, zijn acute cutane LE (ACLE), subacute cutane LE (SCLE) 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 cellen, afgifte van cytokines en een chronische reactivering van aangeboren immuunpathways.

Het UV-B "zonverbrandingsmodel" 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 veroorzaakt een toename van de doorbloeding van de huid, gevolgd door infiltratie van immuuncellen in de huid. Het CHDR heeft dit model veelvuldig toegepast op het gebied van onderzoek naar ontstekingspijn. UV-B veroorzaakt apoptose bij keratinocyten door DNA te beschadigen via strengbreuken en pyrimidinedimeervorming. Daarnaast induceert UV-B de immunologische functie en het aantrekken van ontstekingscellen waaronder IL-1, TNFα, ICAM-1 en histocompatibility II-moleculen (bijv. HLA-DR) (Kim et al. 2013).

UV-provocatie bij patiënten met SLE en/of CLE is vaak gerapporteerd in de literatuur om lichtgevoeligheid te bestuderen. Het laatste uitgebreide literatuuroverzicht werd uitgevoerd door Kim en Chone (2013) met een samenvatting van meer dan 700 patiënten en een dosis van 2xMEDx6 dagen. Minimale bijwerkingen werden gerapporteerd in een groot multicenter onderzoek "Photoprovocation in cutaneous lupus erythematosus: a multicenter study evaluating a standardized protocol of 1.5 MED", Kuhn et al. 2011, waar een algemene goede verdraagbaarheid werd waargenomen wanneer een huidsectie van 4,5 cm² werd bestraald met 1,5x MED voor in totaal drie keer gedurende drie opeenvolgende dagen.

Hoewel er enkele studies zijn die de ontstekingsreactie van de huid op UV-B onderzoeken, ontbreekt het nog steeds aan een grondige karakterisering van de immuunrespons bij gezonde vrijwilligers en aan validatie in een patiëntencohort met als doel een snel ontstekingsmodel te ontwikkelen voor geneesmiddelenontwikkelingsprogramma's.

Daarom is het doel van deze fase 0-studie het karakteriseren van de dermale immuunrespons van gezonde vrijwilligers en CLE-patiënten na een UV-B-huiduitdaging op niet-lesionale huid in vergelijking met gezonde vrijwilligers, voor latere integratie in een fase 1 'proof-of-mechanism'-studie met een nieuw immunomodulerend middel.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

3 - Een fase 0 onderzoek bij gezonde vrijwilligers en patiënten met cutane lupus er ... 28-05-2025

- Het karakteriseren van de immuunrespons van de huid van gezonde vrijwilligers na een UV-B huid challenge
- Het karakteriseren van de immuunrespons van de huid van CLE-patiënten na een UV-B challenge op de niet-lesionale huid.
- De test-hertest variabiliteit van de UV-B challenge bij gezonde vrijwilligers en CLE patiënten evalueren.

Secundaire doelstellingen

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

Onderzoekopzet

Dit is een studie in één centrum waarin 10 gezonde vrijwilligers en 6 lupuspatiënten met huidaandoeningen zullen worden opgenomen om de immuunrespons van de huid na een UV-B uitdaging te karakteriseren. Nadat 5 gezonde vrijwilligers challenge periode 1 hebben voltooid, zal een tussentijdse analyse beginnen om het optimale tijdstip te bepalen voor het nemen van huidbiopsiemonsters gericht op de type I interferonrespons. Dit tijdstip zal worden geïmplementeerd in het patiëntengedeelte.

Gezonde vrijwilligers

Na het screeningsbezoek, waarbij de minimale erytheemdosis (MED) wordt bepaald, wordt de huid van de bovenrug tijdens challenge-periode 1 tweemaal MED UV-B bestraald op drie vierkanten van 1 cm² op de rug. 3 uur, 6 uur en 24 uur na de bestraling worden huidpunctiebiopten van 4 mm genomen. De plaats waar 24 uur na de bestraling een biopsie wordt genomen, zal dienen als scanningplaats om de ontstekingsreactie na bestraling met UV-B te karakteriseren met verschillende niet-invasieve scanninginstrumenten. Beeldvorming zal ook worden uitgevoerd op huid zonder bestraling als controle. Daarnaast wordt er op dag 1 een controlebiopt genomen van de onbestraalde huid van de bovenrug vóór de bestraling. Twee weken na de eerste bestralingsperiode begint de tweede bestralingsperiode waarin een vierkant van 1 cm² op de rug wordt bestraald met twee keer MED UV-B-straling en 24 uur na de bestraling een biopsie wordt uitgevoerd om de herhaalbaarheid te testen. In totaal zullen vijf huidpunctiebiopten worden genomen bij gezonde vrijwilligers.

CLE-patiënten

Na het screeningsbezoek, waarbij de MED wordt bepaald, wordt de huid van de bovenrug tweemaal MED UV-B bestraald op een vierkant van 1 cm² op de rug. Op deze plaats wordt een biopsie uitgevoerd op het optimale tijdstip dat is vastgesteld na een tussentijdse analyse van gegevens van vijf gezonde vrijwilligers. Twee weken later wordt dezelfde test uitgevoerd om de test-hertest variabiliteit te bepalen. De ontstekingsreactie na UV-B bestraling

zal ook gekarakteriseerd worden met verschillende niet-invasieve scaninstrumenten. Als controle zal er ook een beeldvormende test worden uitgevoerd op huid zonder bestraling. Tijdens de eerste bestralingsperiode wordt een controlebiopsie genomen van de onbestraalde huid van de bovenrug. In totaal zullen er drie huidpunctiebiopsies worden genomen bij de CLE-patiënten.

Inschatting van belasting en risico

Voordeel

Er kan geen medisch voordeel worden verwacht voor de deelnemers tijdens het onderzoek.

Risicobeoordeling

UV-straling van 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 voor huidkanker is. Het UV-B-golflengtebereik dat in dit onderzoek is gebruikt, is de smalle band (NB) 310-315 nm, die ook wordt gebruikt voor fototherapie van huidaandoeningen zoals psoriasis. Over het algemeen is UV-B fototherapie een zeer veilige behandelingsmethode [Lee, 2005]. In een groot onderzoek met als doel het carcinogene risico op lange termijn van NB-UV-B behandeling bij mensen vast te stellen, werd geen significante associatie gevonden tussen NB-UV-B behandeling en basaal- of plaveiselcelcarcinomen, of melanoom [Hearn, 2008]. Deelnemers met reeds bestaande risicofactoren voor huidkanker worden uitgesloten.

De UV-B-test kan in sommige gevallen postinflammatoire hyperpigmentatie (PIH) veroorzaken [Siebenga, 2019]. Gewoonlijk wordt in centra die de UV-B ontstekings-test uitvoeren 3xMED (Minimum Erythema Dose) UV-B bestraling toegepast om sensibilisatie te induceren, echter, langdurige PIH is in verband gebracht met 3xMED. Als risicobeperking worden deelnemers met Fitzpatrick huidtype IV, V of VI uitgesloten. De dosis UV-bestraling zal maximaal 2xMED zijn. Het mogelijk optreden van hyperpigmentatie zal zorgvuldig worden gecontroleerd. Vóór deelname aan het onderzoek zullen deelnemers aan het onderzoek grondig worden geïnformeerd over het potentiële risico op PIH op de UV-bestralingplaatsen. CHDR heeft de afgelopen 10 jaar meerdere UV-B challenge studies uitgevoerd, zonder enige bezorgdheid over de veiligheid. In slechts één van deze studies werd de UV-B challenge gecombineerd met een tweede inflammatoire challenge. In de huidige studie zou men kunnen stellen dat dit ook het geval is: er zullen biopsies worden genomen van door UV-B ontstoken huid. De biopsie stimuleert een wondgenezingsrespons met een ontstekingscomponent. Het is onbekend of de biopsieprocedure op UV-B ontstoken huid het risico op PIH verhoogt. Op basis van interne historische gegevens heeft CHDR echter geen indicaties voor deze procedure. In het publieke domein zijn er geen meldingen van door huidpunctiebiopsie veroorzaakte PIH waar de onderzoekers van op de hoogte zijn.

UV-provocatie bij patiënten met SLE en/of CLE is vaak gerapporteerd in de literatuur om lichtgevoeligheid te bestuderen. De laatste uitgebreide literatuurstudie werd uitgevoerd door Kim en Chone (2013) met een samenvatting van meer dan 700 patiënten en een dosis van 2xMEDx6 dagen. Minimale bijwerkingen werden gerapporteerd in een groot multicenter onderzoek "Photoprovocation in cutaneous lupus erythematosus: a multicenter study evaluating a standardized protocol of 1.5 MED", Kuhn et al. 2011, waar een algemene goede verdraagbaarheid werd waargenomen toen een huidsectie van 4,5 cm² werd bestraald met 1,5x MED voor een totaal van drie keer gedurende drie opeenvolgende dagen. De aan UV-B blootgestelde huidgebieden in deze studie zullen worden beperkt tot vierkanten van 1x1 cm op de rug.

Onderzoeksprocedures

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 huidpunctiebiopsie en/of venapunctie. Voor het karakteriseren van de dermale immuunrespons zijn huidbiopsieën onmisbaar in deze studie. Een huidpunctiebiopsie kan mogelijk een blijvend litteken op de huid achterlaten, daarom zullen proefpersonen met een voorgeschiedenis van hypertrofische littekenvorming of keloïd worden uitgesloten. Biopsies worden op een minimaal invasieve manier genomen. Aangezien de diameter slechts 4 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)

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

1. Ondertekening van de geïnformeerde toestemming voorafgaand aan elke studie-gerelateerde procedure.
2. Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen, 18-65 jaar oud 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 bij de screening. Herhaalde laboratoriumtests kunnen worden uitgevoerd naar het oordeel van de klinische onderzoeker.
3. Body mass index (BMI) $> 18,0$ en $< 32,0$ kg/m².
4. Fitzpatrick huidtype I-III (Kaukasisch).
5. Geen klinisch significante huidziekte zoals beoordeeld door de onderzoeker.
6. Geen voorgeschiedenis van hypertrofische littekenvorming of keloïd.
7. Proefpersoon is bereid om 24 uur voor elk bezoek aan het onderzoekscentrum geen topische producten (bijv. zalven, crèmes of waslotions) op de huid aan te brengen.
8. Proefpersoon is bereid om tijdens de duur van het onderzoek af te zien van direct contact met de zon op het onderzochte gebied (rug).
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. Ondertekening van de geïnformeerde toestemming voorafgaand aan elke door het onderzoek voorgeschreven procedure.

2. Mannelijke of vrouwelijke CLE-patiënten, 18-65 jaar oud 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 medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale functies, ECG en laboratoriumonderzoek uitgevoerd tijdens de screening. Herhaalde laboratoriumtests kunnen worden uitgevoerd naar het oordeel van de klinische onderzoeker.

3. Body mass index (BMI) $> 18,0$ en $< 35,0$ kg/m².

4. Fitzpatrick huidtype I-III (Kaukasisch).

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

6. Patiënt is bereid om 24 uur voor elk bezoek aan het onderzoekscentrum geen topische producten (bijv. zalven, crèmes of waslotions) op de huid aan te brengen.

7. Proefpersoon is bereid om tijdens de duur van het onderzoek af te zien van direct contact met de zon op het onderzochte gebied (rug).

8. Deelnemers moeten een diagnose van CLE hebben die aan het volgende voldoet:

- * Bevestigde diagnose door clinicopathologische correlatie.

- * Eén van de volgende behandelingen voor CLE ondergaan (stabiel gedurende een minimum van 8 weken):

- * Geen

- * Hydroxychloroquine

- * Methotrexaat

- * Topische corticosteroïden (voor de desbetreffende laesie zal er een wash out zijn van 2 weken voor de eerste periode)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

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

1. (Voorgeschiedenis van) immunologische afwijking (bijv. immuunsuppressie door medicatie, auto-immuunziekte, auto-inflammatoire ziekte) die naar de mening van de onderzoeker de studiedoelen kan verstoren.

2. Voorgeschiedenis van huidkanker (basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom, melanoom).

3. Diagnose van systemische lupus erythematosus (SLE) volgens de EULAR-ACR criteria (2019) of substantiële indicatie voor systemische betrokkenheid.

4. Een huidige en/of terugkerende klinisch significante huidaandoening, inclusief tatoeages, in het betreffende huidgebied (rug).

5. Antibioticagebruik, operatie of ingreep door chirurg/tandarts binnen een maand voor Dag 1.

6. Positief hepatitis B-oppervlakteantigeen (HbsAg), hepatitis C-antilichaam (HCV ab) of antilichaam tegen humaan immunodeficiëntievirus (HIV ab) bij screening.

7. Deelname aan een geneesmiddelenonderzoek binnen 3 maanden voorafgaand aan de screening of meer dan 4 keer per jaar.
8. Verlies of donatie van bloed van meer dan 500 ml binnen drie maanden voorafgaand aan de screening.
9. Het gebruik van medicatie binnen 28 dagen voorafgaand aan Dag 1 (behalve de toegestane CLE-medicatie bij patiënten), als de onderzoeker oordeelt dat dit de studiedoelen kan verstoren.
10. Voorgeschiedenis van alcoholmisbruik of consumptie van meer dan gemiddeld 5 standaard dranken per dag binnen 3 maanden voor de screening. Alcoholgebruik zal verboden zijn vanaf ten minste 24 uur voorafgaand aan elk studiebezoek.
11. Positieve urinetest op drugs of geschiedenis van drugsmisbruik bij screening. Urine drugtest kan worden herhaald naar het oordeel van de onderzoeker.
12. Zwanger, een positieve zwangerschapstest, van plan zwanger te worden tijdens het onderzoek of borstvoeding geven.
13. (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.
14. Een minimale erytheemdos (MED) hoger dan 355 mJ/cm² bij screening.
15. Een actieve of chronische en/of ongecontroleerde aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, de uitvoering of interpretatie van het onderzoek kan beïnvloeden.

In aanmerking komende CLE-patiënten moeten bij de screening aan géén 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 topische behandeling, bijv. corticosteroiden op de doelzone(s).
 - b. < 6 weken voor systemische therapie met immunosuppressieve middelen (anders dan 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. Lage complementspiegels (C3 en/of C4) bij screening (< ULN).
4. Positieve ANA en anti-dsDNA en/of anti-SM antilichamen bij screening.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	10-10-2023
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-09-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2024
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	NL85040.056.23