

Een verkennend tweedelig onderzoek in meerdere centra om de kenmerken van chronische geïnduceerde urticaria te beschrijven en nieuwe biomarkers te onderzoeken met een multimodale benadering van patiëntprofilering door CIndU-patiënten te vergelijken met chronische spontane urticaria-patiënten en gezonde vrijwilligers.

Gepubliceerd: 03-11-2023 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Het doel van dit onderzoek is om CIndU (subtype SD en ColdU) diep te fenotyperen en nieuwe biomarkers voor diagnose en respons op behandeling te detecteren, evenals methodologieën vast te stellen voor (niet-)invasieve monitoring van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Angio-oedeem en urticaria
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON56483

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Diepgaande fenotypering van CIndU

Aandoening

- Angio-oedeem en urticaria

Synoniemen aandoening

Chronische induceerbare urticaria, Symptomatische dermatografisme

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: Centre for Human Drug Research (CHDR)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chronische induceerbare urticaria, Koude urticaria, Omalizumab, Symptomatische dermatografisme

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten voor de primaire doelstellingen:

- Bloedgebaseerde biomarkers (inclusief maar niet beperkt tot abs. eosinofielentellingen, abs. basofielentellingen, C-reactief proteïne, totaal serum IgE, D-dimeer, complement onderzoek, basofielenactiveringstest, IgG-anti-Fc*RI, beoordeling cytokineprofiel)
- Huidpunctiebiopten:
 - o Histologie
 - o Ruimtelijke metabolomics
 - o CyTOF weefsel
 - o transcriptomica

Secundaire uitkomstmaten

- Biomarkers evalueren voor ziektebewaking tijdens standaardbehandeling met omalizumab en tijdens follow-up;

- De respons van de biomarkers en ziektekenmerken op de standaardbehandeling met omalizumab evalueren.
- De variabiliteit van de geselecteerde biomarkers tussen patiënten en binnen patiënten in de tijd onderzoeken tijdens en in relatie tot de standaardbehandeling (omalizumab);
- De verschillende endotypes van koude urticaria en symptomatische dermatographie onderzoeken en bepalen.

Secundaire eindpunten:

- Provocatietest: TempTest®, FricTest®.
- Swab van gezonde huid en (niet-)lesionale huid voor microbiom
- Fecale microbiota
- Antera 3D multispectrale beeldvorming (3D huidmorfologie, erytheem, hemoglobine- en melanineniveaus)
- Laser speckle contrast beeldvorming (microcirculatie)
- 2D fotografie
- ePRO (elektronische patiëntgerapporteerde uitkomsten): UAS7, UCT, DLQI, SDAS, SD-QoI, Cold-UAS, Coldu-QOL.
- Meting horloge
- Beoordeling van de huidbarrière door Nevisense
- Stratum corneum-bemonstering met tape-strippen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronische induceerbare urticaria (CIndU) is een groep huidaandoeningen die wordt gedefinieerd door terugkerende jeukende of branderige wheals of angio-oedeem die langer dan zes weken terugkeren met een specifieke uitlokkende factor. Dit verschilt van chronische spontane urticaria die geen specifieke uitlokkende factor heeft. CIndU is onderverdeeld in negen subtypen met elk een specifieke uitlokkende factor. Deze subtypes worden verder onderverdeeld in fysieke urticaria's (symptomatische dermatographisme, koude urticaria, vertraagde druk urticaria, zonne urticaria, warmte urticaria, vibrerend angio-oedeem) of niet-fysieke urticaria's, d.w.z. cholinerge urticaria, aquagene urticaria en contact urticaria.

Symptomatische dermatographisme (SD) is het meest voorkomende subtype van de fysieke urticaria. De prevalentie in westerse populaties wordt geschat op 1-5%. Na SD is koude urticaria (ColdU) de meest voorkomende vorm, de jaarlijkse incidentie wordt geschat op 0,05%. In deze studie zullen patiënten met de subtypes ColdU en symptomatische SD worden geïncludeerd.

Tot op heden is de ziektediagnose van SD en ColdU meestal puur klinisch (klinisch beeld + voorgeschiedenis van de patiënt), omdat er een gebrek is aan objectieve biomarkers. Momenteel zijn er slechts twee objectieve hulpmiddelen beschikbaar voor de diagnose van SD en ColdU, namelijk de FricTest en Temptest (beide provocatietests). Daarnaast is er een gebrek aan objectieve biomarkers voor het voorspellen van de respons op behandeling en voor het monitoren van behandel-effecten, aangezien dit tegenwoordig alleen wordt gemonitord aan de hand van door patiënten gerapporteerde uitkomsten.

Het doel van deze studie is om CIndU (subtype SD en ColdU) diepgaand te fenotyperen en nieuwe biomarkers te detecteren voor diagnose en respons op behandeling, evenals methodologieën vast te stellen voor (niet-)invasieve monitoring van behandel-effecten bij chronische induceerbare urticaria.

Voor dit doel zal een studie met een multimodale benadering worden uitgevoerd voor een diepgaande karakterisering van SD en ColdU. De studie zal bestaan uit 2 delen: in deel A zal de biologie van de ziekte worden onderzocht en in deel B zal de respons van de biomarkers op een reële behandeling met omalizumab worden gemonitord (deel B). Het eerste deel is bedoeld om objectief gemeten ziektekenmerken en mechanismen die ten grondslag liggen aan de ontwikkeling van de ziekte te karakteriseren, het tweede deel is bedoeld om de respons van de ziekte en de ziektekenmerken op een standaardbehandeling eens in de vier weken te monitoren. De studie richt zich op cellulaire, moleculaire, biofysische, beeldvormende en microbiome analyses in vergelijking met chronische spontane urticaria (CSU) patiënten en gematchte gezonde vrijwilligers.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om CIndU (subtype SD en ColdU) diep te fenotyperen en nieuwe biomarkers voor diagnose en respons op behandeling te detecteren, evenals methodologieën vast te stellen voor (niet-)invasieve monitoring van behandelingseffecten bij chronische induceerbare urticaria.

De primaire doelstellingen zijn:

- Het evalueren van ziektegerelateerde kenmerken en biomarkers bij patiënten met CIndU in vergelijking met CSU-patiënten en gezonde vrijwilligers;
- Het evalueren van de variabiliteit van de geselecteerde biomarkers tussen patiënten en binnen patiënten over tijd tijdens en in relatie tot de standaardbehandeling (omalizumab);
- De verschillende endotypes van koude urticaria en symptomatische dermographisme evalueren en bepalen.

Onderzoeksopzet

Dit is een observationele studie in twee delen. In deel A worden 10 gezonde vrijwilligers, 10 CSU-patiënten, 10 ColdU- en 10 SD-patiënten geïncludeerd. Alle patiënten bezoeken het EMC Rotterdam of het UMC Utrecht voor een screeningsbezoek en twee korte bezoeken (dag 1 en dag 15 (einde observatieperiode)). Alle gezonde vrijwilligers bezoeken het CHDR voor een screening en 2 korte bezoeken (dag 1 en dag 15 (einde studie)). Patiënten zullen de studie voortzetten met deel B, waarin standaardbehandeling met omalizumab elke 4 weken zal worden toegediend gedurende een behandelingsperiode van 12 weken. Er zullen 4 studiebezoeken plaatsvinden in deel B, gevolgd door één follow-up bezoek.

Inschatting van belasting en risico

Behandeling met omalizumab:

Omalizumab is een gehumaniseerd ant-IgE monoklonaal antilichaam met een positieve baten/risicoverhouding voor gebruik bij chronische urticaria (CSU en CIndU). Een gedetailleerde uitleg van de mogelijke problemen is daarom niet opgenomen, aangezien het EMA-beoordelingsrapport voor omalizumab volstaat.

Onderzoeksprocedures:

Biopsieën met een diameter van vier millimeter worden genomen om de histologie, immunohistochemie en beeldvormende massa-cytometrieanalyse van één biopsie te beoordelen. Biopsieën van dit kleine formaat hoeven over het algemeen niet gehecht te worden om te genezen. Biopsie kan mogelijk een blijvend litteken op de huid achterlaten, daarom worden gezonde proefpersonen met een voorgeschiedenis van hypertrofische littekenvorming of keloïd uitgesloten. De biopsie wordt uitgevoerd op dag 1 (voor patiënten en gezonde vrijwilligers) en op EOS voor patiënten. De resultaten van deze tijdstippen zullen een uitgebreid overzicht geven van hoe ziektekenmerken en biomarkers van laesionele huid zullen veranderen wanneer behandelingseffecten zichtbaar worden in

vergelijking met niet-reagerende huid. Gezonde vrijwilligers ondergaan slechts één biopsie en blaar op dag 1, aangezien zij alleen deelnemen aan het observationele deel.

Samenvattend kan het risico om deel te nemen aan de studie als aanvaardbaar worden beoordeeld.

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)

Gezonde vrijwilligers moeten voldoen aan alle volgende inclusiecriteria:

1. Mannelijke en vrouwelijke proefpersonen tussen 18-69 jaar oud; in het algemeen in stabiele goede gezondheid naar het oordeel van de onderzoeker op basis van de resultaten van een anamnese, lichamelijk onderzoek en vitale functies.
2. Geen klinisch significante huidziekte in het onderzoeksgebied
3. Geen voorgeschiedenis van hypertrofische littekenvorming of keloïd.
4. Bereid om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en bereid en in staat om aan het studieprotocol te voldoen.
5. Body mass index (BMI) $> 18,0$ en $< 35 \text{ kg/m}^2$.
6. Negatieve TempTest en FricTest bij screening.
7. Deelnemer is bereid om 12 uur voor studiebezoek 1 de huid niet uitgebreid te wassen (inclusief baden, zwemmen, douchen en overmatig zweten).

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

8. Mannelijke en vrouwelijke proefpersonen tussen 18-69 jaar oud
9. Diagnose van SD, ColdU of CSU (matig tot ernstig volgens internationale richtlijnen (Zuberbier et al, 2022)) gedurende ≥ 3 maanden en symptomatische ziekte ondanks behandeling met H1-antihistaminica (tot viermaal de goedgekeurde dosis).
10. Patiënten die momenteel een antihistaminicum (tot viervoudige van de goedgekeurde dosis) gebruiken, moeten ten minste 2 weken voorafgaand aan dag 1 een stabiele dosis hebben en moeten gedurende de gehele behandelingsperiode dezelfde stabiele dosis behouden. Patiënten komen volgens het stepped care model in aanmerking om de behandeling met omalizumab te starten.
11. Body mass index (BMI) $> 18,0$ en $< 35,0 \text{ kg/m}^2$.
12. Bereid om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en bereid en in staat om aan het studieprotocol te voldoen.
13. Positieve provocatietest:
 - a) Voor ColdU-patiënten: ontwikkeling van een wheal op de testlocatie binnen 10 min na gebruik van TempTest® bij elke temperatuur bij zowel screening als baseline;
 - b) Voor SD-patiënten: ontwikkeling van een wheal op de testlocatie binnen 10 minuten na gebruik van FricTest® met $\geq 3 \text{ mm}$ bij zowel screening als baseline.
14. Voor CSU-patiënten: negatieve TempTest® en FricTest® bij screening.
15. Deelnemer is bereid af te zien van uitgebreid wassen (inclusief baden, zwemmen, douchen en overmatig zweten) van de huid 12 uur voorafgaand aan dag 1 en EOS.
16. Vrouwelijke deelnemers met reproductieve potentie moeten ermee instemmen anticonceptie te gebruiken vanaf de screening tot EOS.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Algemeen voor alle te includeren proefpersonen:

1. Significante, ongecontroleerde of instabiele ziekte in een orgaansysteem naar het oordeel van de onderzoeker (ongeacht associatie met de immunosuppressieve aandoening/therapie), inclusief maar niet beperkt tot: psychiatrische, neurologische, cardiovasculaire, pulmonale, gastro-intestinale, lever-, nier-, endocriene, hematologische of respiratoire aandoeningen.
2. Voorgeschiedenis van immunologische afwijking (bijv. immuunsuppressie) die naar de mening van de onderzoeker de studiedoelen kan verstoren.
3. Verlies of donatie van meer dan 500 ml bloed binnen drie maanden voorafgaand aan de screening.
4. Positief hepatitis B-oppervlakteantigeen (HbsAg), hepatitis C-antilichaam (HCV ab) of antilichaam tegen humaan immunodeficiëntievirus (HIV ab) bij screening (alleen bij gezonde vrijwilligers).
5. Bekende infectie waarvoor (topische of orale) antibioticatherapie nodig is binnen 56 dagen voorafgaand aan dag 1.
6. Het gebruik van systemische antibioticatherapie gedurende >2 maanden in de afgelopen 12 maanden.
7. Het gebruik van orale/systemische medicatie (bijv. immunomodulerende, immunosuppressieve) binnen 28 dagen voorafgaand aan Dag 1, als de onderzoeker oordeelt dat dit de studiedoelen kan verstoren.
8. Behandeling met omalizumab binnen 5 halve-levens voorafgaand aan de Dag 1.
9. Zwanger, een positieve zwangerschapstest, de intentie om zwanger te worden of borstvoeding geven.
10. Een huidige en/of terugkerende klinisch significante of door de proefpersoon gerapporteerde huidaandoening hebben anders dan de CIndU/CSU waarbij de proefpersoon in het onderzoek is opgenomen.

In aanmerking komende gezonde vrijwilligers mogen bij de screening niet voldoen aan het volgende uitsluitingscriterium:

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

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

14. Voor CIndU-patiënten: actieve CSU of andere vormen van CIndU naast ColdU of SD die kunnen interfereren met de studiebeoordelingen. Voor CSU-patiënten: aanwezigheid van actieve CIndU aandoeningen, die de beoordeling van het onderzoek kunnen verstoren.
15. Urticariële of angio-oedeem symptomen zoals urticariële vasculitis, erythema multiforme, cutane mastocytose (urticaria pigmentosa) en erfelijk of verworven angio-oedeem (bijv. als gevolg van C1-remmer deficiëntie).
16. Actieve, pruritische huidaandoening naast CIndU (CIndU-patiënten) of CSU (CSU-patiënten).

17. Routinedoseringen van de volgende geneesmiddelen binnen 30 dagen voorafgaand aan de screening: Systemische of cutane (topische) corticosteroïden (op recept of vrij verkrijgbaar), hydroxychloroquine, methotrexaat, cyclosporine of cyclofosfamide.
18. Intraveneus (IV) immunoglobuline G (IVIG) of plasmaferese binnen 30 dagen voorafgaand aan de screening.
19. Regelmatig (dagelijks/om de andere dag) doxepin (oraal) gebruik binnen 6 weken voorafgaand aan de screening.
20. H2-antihistaminegebruik binnen 7 dagen voorafgaand aan de screening.
21. Elke leukotrieenreceptorantagonist (LTRA) (montelukast of zafirlukast) binnen 7 dagen voorafgaand aan de screening.
22. Patiënten met een huidige maligniteit, voorgeschiedenis van maligniteit, of die momenteel worden onderzocht op verdenking van maligniteit, met uitzondering van niet-melanoom huidkanker die is behandeld of geëxcideerd en als opgelost wordt beschouwd.
23. Overgevoeligheid voor omalizumab of een bestanddeel van de formulering.
24. Anafylactische shock in de voorgeschiedenis.
25. Bewijs van infectie met parasieten.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	15-10-2023
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
--------------	------------------

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-11-2023

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-08-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

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	NL84908.058.23