

De lange termijn effecten van koolteer behandeling op het microbioom en DNA methyloom van atopisch eczeem huid.

Gepubliceerd: 08-12-2014 Laatst bijgewerkt: 20-04-2024

Wij hypothetiseren dat de langdurige therapeutische effecten van koolteer veroorzaakt kunnen worden door effecten op het microbioom van de huid en/of op de epigenetica van de huidcellen. Het huid microbioom van atopische dermatitis patiënten die...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40800

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Lange termijn effecten van koolteer op eczeemhuid.

Aandoening

- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

Atopisch eczeem, chronisch constitutioneel eczeem

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: DNA methylering, huid, koolteer, microbiota

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Uit studie A en B verwachten wij een nagenoeg compleet beeld van de samenstelling van de bacteriën op de huid te verkrijgen. Daarbij verwachten wij verschuivingen binnen het microbioom te zien tussen normale en atopische dermatitis huid, al dan niet behandeld met koolteer of de basis crème.

Uit studie C verwachten wij meer informatie te krijgen over de behandeling van atopische dermatitis met koolteerzalf. Wanneer wij hierin grote epigenetische verschillen waarnemen, zal een grotere vervolgstudie opgezet worden.

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Atopische dermatitis: klinische aspecten en behandeling
De mens is geëvolueerd in een constante blootstelling aan micro-organismen en ons genoom is ongetwijfeld gevormd door de selectiedruk die hiermee gepaard gaat, zowel van commensalen als externe mogelijk pathogene organismen. Recente data mede van onze onderzoeksgroep, wijzen er op dat de fysische en chemische barrière die gevormd wordt door onze huid en ons beschermt tegen infecties, een rol speelt bij gevoeligheid voor ziekten zoals psoriasis en atopische dermatitis (AD) [1-3]. Het is zeer waarschijnlijk dat een verstoorde barrière en daaropvolgende blootstelling aan microbiële agentia bijdraagt aan het ontstaan of verloop van ziekte. Patiënten met atopische dermatitis worden in onze kliniek vaak behandeld met koolteer. Het werkingsmechanisme van koolteer is lange tijd onduidelijk geweest, maar onze onderzoeksgroep heeft recentelijk aangetoond dat activatie van de koolwaterstofreceptor (AhR) in de huid door koolteer leidt tot een herstelde huidbarrière en verminderde ontstekingsrespons

[4]. Vaak wordt bij de toepassing van koolteertherapie een lange remissie periode gezien. Een wetenschappelijke verklaring hiervoor ontbreekt tot op heden.

Metagenomics

Metagenomics is de studie van genetisch materiaal aanwezig in samples uit het externe (bodem, oppervlaktewater, huid) of interne (darm,long) milieu. Terwijl de traditionele microbiologie voornamelijk reincultures van bacteriën bekijkt, biedt de analyse van 16s rRNA door recente ontwikkelingen de mogelijkheid om een gedetailleerde analyse te maken van de totale bacteriële flora van een weefsel (het zogenaamde microbioom). De eerste artikelen over het microbioom van de huid zijn recentelijk gepubliceerd [5, 6]. De zogenaamde deep-sequencing technologie is hiervoor cruciaal. Deze maakt het mogelijk om een complete analyse te maken van alle bacteriën die aanwezig zijn op de huid. Gezien de relatie tussen het microbioom van de huid en het ziekteverloop van atopische dermatitis [7], zou het herstel van een normaal microbioom een mogelijk therapeutisch effect kunnen hebben.

Epigenetica

Epigenetica is de studie naar erfelijke veranderingen in gen activiteit die niet veroorzaakt worden door veranderingen in de DNA sequentie. Veranderingen in het epigenoom, zoals bijvoorbeeld methylatie van het DNA, kunnen invloed hebben op de toegankelijkheid van het DNA. De methyloom status van het DNA kan geanalyseerd worden en met deze informatie kan een inschatting gemaakt worden van de processen waarmee de cel of het weefsel op dat moment doende is. Epigenetische veranderingen in het DNA kunnen geanalyseerd worden door middel van verschillende analysemethoden en het is aannemelijk dat deze veranderingen een rol kunnen spelen in cellulaire differentiatie en epidermale morfogenese. Recente studies hebben aangetoond dat onder andere bij psoriasis het ziektebeeld veroorzaakt of versterkt kan worden door epigenetische veranderingen in de huid [8]. Daarnaast hebben pilot studies laten zien dat huidspecifieke verschillen in DNA methylatie een rol spelen in atopische dermatitis [9].

1. Palmer, C.N., et al., Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*, 2006. 38(4): p. 441-6.
2. Hollox, E.J., et al., Psoriasis is associated with increased beta-defensin genomic copy number. *Nat Genet*, 2008. 40(1): p. 23-5.
3. de Cid, R., et al., Deletion of the late cornified envelope LCE3B and LCE3C genes as a susceptibility factor for psoriasis. *Nat Genet*, 2009. 41(2): p. 211-5.
4. van den Bogaard, E.H., et al., Coal tar induces AHR-dependent skin barrier repair in atopic dermatitis. *J Clin Invest*, 2013. 123(2): p. 917-27.
5. Gao, Z., et al., Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions. *PLoS One*, 2008. 3(7): p. e2719.
6. Grice, E.A., et al., Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*, 2009. 324(5931): p. 1190-2.

7. Kong, H.H., et al., Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res*, 2012. 22(5): p. 850-9.
8. Roberson, E.D., et al., A subset of methylated CpG sites differentiate psoriatic from normal skin. *J Invest Dermatol*, 2012. 132(3 Pt 1): p. 583-92.
9. Rodriguez, E., et al., An Integrated Epigenetic and Transcriptomic Analysis Reveals Distinct Tissue-Specific Patterns of DNA Methylation Associated with Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*, 2014.

Doel van het onderzoek

Wij hypothetiseren dat de langdurige therapeutische effecten van koolteer veroorzaakt kunnen worden door effecten op het microbiom van de huid en/of op de epigenetica van de huidcellen. Het huid microbiom van atopische dermatitis patiënten die behandeld worden met koolteer zou dusdanig beïnvloed kunnen worden dat kolonisatie van *S.aureus* vermindert, waardoor een *normaal* huid microbiom zou ontstaan (dat grotendeels bestaat uit *S.epidermidis* en *P.acnes* bestaat, zonder aantoonbare aanwezigheid van *S.aureus*). Daarnaast zou het kunnen dat koolteer een effect heeft op de epigenetica van epidermale (stam)cellen of lymfocyten, waardoor de huid enige tijd hersteld blijft. Beide hypothesen kunnen een verklaring opleveren voor de lange remissietijd die gebruik van koolteer vaak laat zien.

De hypothesen worden onderzocht in

- (A) Een korte studie in gezonde vrijwilligers naar het effect van koolteer op het huid microbiom.
- (B) Een langdurige studie in AD patiënten naar het effect van koolteer op het microbiom van de aangedane huid. De studie gaat plaatsvinden in een *dagelijkse praktijk* setting.
- (C) Een pilot studie om te onderzoeken of behandeling van de aangedane huid van AD patiënten met koolteer veranderingen teweeg brengt in de epigenetica van de huidcellen.

Onderzoeksopzet

A. HET EFFECT VAN KOOLTEER OP HET HUIDMICROBIOOM VAN GEZONDE VRIJWILLIGERS

Ons doel is om te onderzoeken wat het effect is van koolteer op het huid microbiom van gezonde vrijwilligers (n=10). Drie oppervlakken (4 x 4 cm, verdeeld over 4 kwadranten) op de onderrug worden als volgt behandeld:

1. Controle zonder behandeling
2. Lanette/vaseline gevolgd door zinc-oxide pasta (basis crème)
3. Koolteeroplossing (LCD) 10% in lanette/vaseline gevolgd door koolteer (pix lithantracis) 5% in zinc oxide pasta

De behandeling wordt gestopt op dag 7. Huidschraapsels (niet invasief) worden genomen voor, tijdens en na behandeling op dag 0, 2, 7 en 14 van de vier kwadranten. Microbieel DNA wordt geëxtraheerd uit de huidschraapsels en wordt

geanalyseerd. Alle gezonde vrijwilligers krijgen een reiskostenvergoeding op basis van openbaar vervoer en krijgen een vergoeding van €50,- voor deelname aan de studie.

Methodologische overwegingen

Dit is een studie op het huidmicrobioom van een kleine groep individuen. De analyse van het huidmicrobioom zal een enorme hoeveelheid experimentele data opleveren (>10.000 datapunten per monster, wat vergelijkbaar is met microarray studies). Dit gaat gepaard met een grote kans op mogelijke vals-positieve uitkomsten (familywise errors). Om deze reden zal de analyse zich voornamelijk focussen op verschuivingen binnen het microbioom, in plaats van op de kwantitatieve vergelijking tussen de vele bacteriën.

Analyse van het huidmicrobioom

Microbieel DNA uit de huidschraapsels wordt geëxtraheerd en opgewerkt met behulp van universele 16S rRNA primers en wordt gesequenced met behulp van geavanceerde deep sequencing technologie. Omdat de technologie in dit onderzoeksveld zich in een razendsnel tempo ontwikkelt, wordt er pas in een later stadium beslist welke techniek we zullen gaan gebruiken voor de analyses. Bioinformatica analyse wordt uitgevoerd in samenwerking met het NIZO (Nederlands Instituut voor Zuivelonderzoek, Ede, Nederland) en het CMBI (Centre for Molecular BioInformatics, RIMLS, Radboudumc, Nijmegen). Een soortgelijke studie heeft eerder succesvol plaatsgevonden (zie CMO 1243) en heeft geleid tot een publicatie door Zeeuwen et al. (Genome Biol. 2012 Nov 15;13(11):R101).

B. HET EFFECT VAN KOOLTEER OP HET HUIDMICROBIOOM VAN ECZEEM PATIENTEN

Het doel is om het huidmicrobioom van volwassen patiënten met atopische dermatitis voor, tijdens en na behandeling met koolteer te volgen (n=10). We willen de effecten van koolteer behandeling op het microbioom van de huid vaststellen. De behandeling van atopische dermatitis met koolteer is een standaard behandeling binnen onze afdeling. Patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met koolteer worden benaderd of zij willen participeren in dit onderzoek. Patiënten die reeds behandeling met koolteer ontvangen worden niet benaderd voor dit onderzoek. Patiënten die reeds therapie krijgen, zoals bijvoorbeeld corticosteroiden, mogen wel mee doen aan dit onderzoek. Twee gebieden met lesionale huid, bij voorkeur de elleboogsplooi (ca. 5 x 8 cm) worden verdeeld in vier kwadranten en als volgt behandeld:

Oppervlak 1: Lanette/vaseline gevolgd door zinc-oxide pasta (basis crème)

Oppervlak 2: Koolteeroplossing (LCD) 10% in lanette/vaseline gevolgd door koolteer (pix lithantracis) 5% in zinc oxide pasta

Vijf patiënten krijgen de behandeling met lichte koolteer en donkere koolteer op hun linkerarm, en de basis crème op de rechterarm. De overige 5 patiënten worden precies tegenovergesteld behandeld. De behandeling met koolteer is hetzelfde als de behandeling die normaal gesproken met koolteer wordt uitgevoerd. Patiënten worden door de medisch onderzoeker voorgelicht en de behandeling wordt uitgelegd, zodat patiënten deze thuis kunnen voortzetten. Gedurende de eerste twee weken van de behandeling worden er vier controle

momenten ingepland. Tijdens de derde week van het onderzoek gaan de patiënten over op de normale koolteer behandeling.

Huidschrapsels zullen genomen worden aan het begin van het onderzoek (t=0) en tijdens de drie daaropvolgende controlebezoeken. Wanneer de behandeling stopt (normaal gesproken tussen week 4 en week 12) zal er een laatste huidschrapsel genomen worden, enkel van oppervlak 2. Vervolgens wordt de patiënten verzocht, indien zij het gevoel hebben dat hun eczeem terug komt, contact op te nemen met ons. Vervolgens kan van oppervlak 2 opnieuw een huidschrapsel genomen worden. Patiënten die participeren in ons onderzoek krijgen de reiskosten van de ongeplande bezoeken vergoed op basis van openbaar vervoer. Naast de reiskosten krijgen zij ook een vergoeding voor het meedoen aan deze studie (€50,--) en krijgen zij een additionele vergoeding van €50,-- wanneer zij contact opnemen met ons zodra het atopische eczeem terugkomt, en zij opnieuw materiaal zullen afstaan.

Methodologische overwegingen

Door praktische, ethische en financiële overwegingen hebben wij getracht om een zo eenvoudig mogelijke studie op te zetten. Hierbij willen we zo min mogelijk interfereren met de dagelijkse praktijk en daarmee ook de belasting voor de patiënt te beperken tot een minimum. Met de opzet zoals hierboven beschreven denken we voldoende bruikbare informatie te kunnen genereren.

Dit is een studie op het huidmicrobioom van een kleine groep individuen. De analyse van het huidmicrobioom zal een enorme hoeveelheid experimentele data opleveren (>10.000 datapunten per monster, wat vergelijkbaar is met microarray studies). Dit gaat gepaard met een grote kans op mogelijke vals-positieve uitkomsten (familywise errors). Om deze reden zal de analyse zich voornamelijk focussen op verschuivingen binnen het microbioom, in plaats van op de kwantitatieve vergelijking tussen de vele bacteriën.

Analyse van het huidmicrobioom

Microbieel DNA uit de huidschrapsels wordt geëxtraheerd en opgewerkt met behulp van universele 16S rRNA primers en wordt gesequenced met behulp van geavanceerde deep sequencing technologie. Omdat de technologie in dit onderzoeksveld zich in een razendsnel tempo ontwikkelt, wordt er pas in een later stadium beslist welke techniek we zullen gaan gebruiken voor de analyses. Bioinformatica analyse wordt uitgevoerd in samenwerking met het NIZO (Ede, Nederland) en het CMBI (RIMLS, Radboudumc, Nijmegen). Een soortgelijke studie heeft eerder succesvol plaatsgevonden (zie CMO 1243) en heeft geleid tot een publicatie door Zeeuwen et al (Genome Biol. 2012 Nov 15;13(11):R101).

C. EFFECT VAN KOOLTEER OP HET DNA METHYLOOM VAN DE HUID

In een pilot studie (3 patiënten) willen we onderzoeken of er aanwijzingen zijn dat epigenetische veranderingen optreden in de huid van atopische dermatitis patiënten onder invloed van koolteer behandeling. Mochten we inderdaad een indicatie krijgen voor epigenetische veranderingen, dan zal er een grotere studie opgezet worden. De studie zal gedaan worden bij 3 atopische dermatitis patiënten. Bij aanvang van de studie zullen er 3 huidbiopten (4 mm) genomen

worden van de lesionale huid als uitgangswaarde van de methyloomsstatus. Vervolgens wordt aangedane huid behandeld met (koolteeroplossing (LCD) 10% in lanette/vaseline gevolgd door koolteer (pix lithantracis) 5% in zinc-oxide) gedurende 7 dagen. Na zeven dagen worden er opnieuw 3 huidbiopten (4 mm) genomen.

Patiënten die participeren in ons onderzoek krijgen de reiskosten van de ongeplande bezoeken vergoed op basis van openbaar vervoer. Naast de reiskosten krijgen zij ook additionele vergoeding van €15,- per afgenomen huidbiopt.

Analyse van het huid DNA methylooms

De DNA methyloomsstatus wordt geanalyseerd in samenwerking met de afdeling Moleculaire Biologie (RIMLS, Radboudumc, Nijmegen). Omdat de technologie in dit onderzoeksveld zich in een razendsnel tempo ontwikkelt, wordt er pas in een later stadium beslist welke techniek we zullen gaan gebruiken voor de analyses. Bioinformatica analyse zal in samenwerking met het CMBI (RIMLS, Radboudumc, Nijmegen) uitgevoerd worden.

Inschatting van belasting en risico

Het verzamelen van huidschraapsels is niet invasief en brengt daarmee slechts een zeer geringe last mee voor de deelnemers aan studie A en B. Huidbiopten, zoals afgenomen bij studie C, herstellen in de regel zonder complicaties en laten slechts een klein litteken achter. Personen waarvan bekend is dat zij vaker hypertrofe littekens of keloïden ontwikkelen worden geëxcludeerd. Geen van de vrijwilligers en patiënten zullen directe voordelen ondervinden van de studies.

Patiënten die deelnemen aan studie B worden gedurende de eerste twee weken van de studie belast. Zij krijgen op één van beide armen geen koolteer behandeling maar worden ingesmeerd met basis crème zonder koolteer. Na de tweede week worden wel beide armen behandeld met koolteer.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Rene Descartesdreef 1
Nijmegen 6525GL
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Rene Descartesdreef 1
Nijmegen 6525GL
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)

Patienten met:
Atopisch eczeem

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

zwangere patienten in het eerste trimester

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-06-2015
Aantal proefpersonen:	23
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	NL48646.091.14