

Lokale behandeling met sinecatechins zelf als behandeling van het primair superficieel basaalcelcarcinoom: een dubbel blind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerde studie.

Gepubliceerd: 13-01-2014 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Primair doel: Om te bepalen of lokale toediening van sinecatechins 10% (Veregen®) zelf leidt tot een histologische clearance (effectiviteit) van een superficieel basaalcelcarcinoom. Secundaire doelen: Het bepalen compliance en bijwerkingen (...)

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON40522

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Groene thee zelf studie.

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

huidkanker, Superficieel basaalcelcarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Farmaceutische Industrie: Will-Pharma, Medigene AG (München, Duitsland), Will-Pharma (Zwanenburg, Nederland)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Basaalcelcarcinoom, Behandeling, Sinecatechins, Superficieel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is histologische clearance van de target tumor (effectiviteit). Dit wordt onderzocht door de proportie complete histologische clearance in de behandelgroep te vergelijken met een placebogroep door twee onafhankelijke geblindeerde dermato-pathologen.

Secundaire uitkomstmaten

Compliance, het aantal lokale huidreacties en andere bijwerkingen bij de behandeling met sinecatechins 10% ointment in vergelijking met placebo.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het basaalcelcarcinoom (BCC) is de meest voorkomende vorm van non-melanoma huidkanker bij mensen met een blank huidtype. In 80% van de gevallen gaat het om een BCC. De incidentie voor mannen en vrouwen in Nederland is respectievelijk 165 en 157 per 100.000 persoons-jaren en de incidentie stijgt nog steeds met 3-10% jaarlijks. In 2009 was het risico om een histologisch bevestigd BCC te ontwikkelen in het leven voor mannen 1 op de 5 (21%) en voor vrouwen 1 op de 6 (18%).

Een vereenvoudigde classificatie van het BCC beschrijft de volgende drie histologische subtypes: nodulair (40,6%), superficieel (30,7%) en sprieterig (28,7%) BCC. Superficiële BCCs (sBCCs) verschillen van de andere subtypes aangezien deze op een jongere leeftijd ontstaan en meestal meervoudig op de romp voorkomen. Dit subtype heeft de snelst stijgende incidentie.

Een karakteristieke eigenschap van BCCs is de kleine kans op metastaseren, echter onbehandeld kunnen ze functionele en cosmetische morbiditeit veroorzaken door hun lokale invasieve groei. Chirurgische excisie is de eerste keus behandeling voor het BCC. Echter, door de toenemende incidentie en de steeds hogere werkdruk, wordt er vaak voor een non-invasieve lokale behandeling gekozen voor het sBCC. Doordat het sBCC vanuit de epidermis tot in de oppervlakkige dermis groeit is het makkelijk voor lokale therapie bereikbaar. Fotodynamische therapie (PDT), imiquimod of 5-fluorouracil crème zijn reeds beschikbare lokale behandelingen voor het sBCC, echter de tumorvrije survival ratio's na 1 jaar follow-up zijn niet gelijk aan de hogere tumorvrije survival van chirurgische behandeling. Naast de effectiviteit, treden bij de huidige behandelingen vaak lokale huidreacties, zoals roodheid en erosie (imiquimod crème en 5-fluorouracil crème) of pijn en branderigheid (PDT) op. Hierdoor wordt er gezocht naar alternatieve non-invasieve lokale behandelingen.

De voornaamste exogene predisponerende risicofactor voor het BCC is blootstelling aan ultraviolet straling, echter de pathogenese is multifactorieel. De meerderheid van de BCCs ontstaat sporadisch. Ongeveer 90% van de sporadische BCCs hebben mutaties in minstens één allel van het patched 1 (PTCH1) gen, een gen met een inhiberend effect op de Hedgehog (Hh) signalling pathway. Dit voorkomt inhibitie van smoothened (SMO) door PTCH1, waardoor SMO via verschillende eiwitten, inclusief suppressor of fused (SUFU), de Gli transcriptiefactoren activeert, wat op zijn beurt leidt tot proliferatie. Een recente studie levert overtuigend bewijs dat de canonical Wntless-type MMTV integrations site (Wnt) signalling pathway essentieel is voor een oncogene respons in een gedereguleerde Hh signalling in de huid. Ook andere studies beschrijven een verband tussen de Hh pathway en Wnt pathway bij BCCs. De Wnt pathway reguleert de mogelijkheid tot accumulatie van β -catenine naar de celkern, waar het eiwitten converteert naar transcriptiefactoren, wat zijn beurt opnieuw leidt tot proliferatie. Het tumorsuppressorgen p53, welke de intrinsieke pro-apoptotische pathway controleert, is in 40% van de gevallen van een sporadisch BCC gemuteerd.

De actieve bestanddelen van groene thee zijn veelbelovend, omdat beschreven wordt in verschillende epidemiologische, cel- en dierstudies dat ze anti-BCC-carcinogene effecten hebben. De zogenaamde polyphenolen, bekend als catechines, zijn de actieve bestanddelen van groene thee en de catechine epigallocategin-3-gallate (EGCG) is de meest actieve catechine. Er wordt gedacht dat EGCG een cytotoxisch effect heeft op huidkanker cellen en de mogelijkheid heeft tot inhibiteit van celgroei en inductie van apoptose. Er wordt ook gesuggereerd dat EGCG een rol speelt in de inactivatie van β -catenine signalling, de belangrijke component van de Wnt pathway. Sinecatechins 10% zalf (Veregen®) is een gestandaardiseerd extract van groene thee bladeren van de *Camellia sinensis*, wat voornamelijk uit groene thee polyphenolen en in het bijzonder catechines (meer dan 85%) bestaat. De belangrijkste catechine in sinecatechins 10% zalf is EGCG. De zalf is goedgekeurd door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) voor

genitale wratten bij volwassenen.

Er zijn nog geen klinische studies uitgevoerd met topicale toediening van EGCG op personen met een sBCC. Met deze studie zijn wij de eersten die proberen de anti-carcinogene mogelijkheden van topicale EGCG bij personen met een sBCC aan te tonen. We onderzoeken de effectiviteit van sinecatechins 10% zalf (Veregen®) in vergelijking met placebo voor de lokale behandeling van het sBCC.

Doel van het onderzoek

Primair doel: Om te bepalen of lokale toediening van sinecatechins 10% (Veregen®) zalf leidt tot een histologische clearance (effectiviteit) van een superficieel basaalcelcarcinoom.

Secundaire doelen: Het bepalen compliance en bijwerkingen (veiligheid). Het bekijken van histologische effecten met aanvullende immunohistochemische kleuringen; Bcl2 (anti-apoptose) en Ki67 (proliferatie).

Onderzoeksopzet

Klinische dubbel-blind, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde interventie studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

21 patiënten met sinecatechins 10% zalf twee maal daags gedurende zes weken. 21 patiënten met placebo twee maal daags gedurende zes weken.

Inschatting van belasting en risico

Eerste bezoek, biopsie, telefonisch consult en chirurgische excisie zijn onderdeel van de reguliere zorg voor het basaalcelcarcinoom. Behandeling met sinecatechins zalf of placebo, inclusie bezoek en twee controle bezoeken zijn deel van de studie.

Een potentieel risico is een allergie voor een van de componenten van de sinecatechins 10% zalf of de placebo. Lokale huidreacties op de plaats van toediening vormen een belangrijk aspect voor lokale behandelingen. Daarom evalueren en beschrijven we lokale huidreacties los van andere bijwerkingen. Lokale huidreacties zijn van kortdurende voorbijgaande aard en zijn daarom acceptabel voor proefpersonen. We verwachten geen andere risico's.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debeyelaan 25
Maastricht 6229 HX
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debeyelaan 25
Maastricht 6229 HX
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)

- Volwassenen ouder dan 18 jaar
- Primair histologisch bevestigd basaalcelcarcinoom * 4mm en * 20mm diameter
- Comorbiditeiten mogen niet met studiemedicatie interfereren (geëvalueerd door onderzoeker)
- In staat instructies te begrijpen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Recidief sBCC (eerdere behandeling)
- Vrouwen die borstvoeding geven of zwanger zijn
- Ernstige comorbiditeiten
- Gebruik van immunosuppressieve middelen tijdens de studie periode of 30 dagen voor start van de studie
- Patiënten met genetische huidmaligniteiten syndromen
- Tumor gelokaliseerd in de H-zone (hoog-risico zone van het gezicht) of behaarde hoofdhuid (zie protocol figuur 1)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	17-11-2014
Aantal proefpersonen:	42
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Veregen 10% zalf
Generieke naam:	Sinecatechins 10% zalf
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-01-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-04-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-07-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-08-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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

EudraCT
ClinicalTrials.gov
CCMO

ID

EUCTR2013-005439-26-NL
NCT02029352
NL47392.068.13

Resultaten

Einddatum onderzoek: 24-05-2016

Totaal aantal deelnemers: 42