

Een fase 2, gerandomiseerde, dubbelblinde, vehicle gecontroleerde, parallelle studie om de werkzaamheid, farmacodynamiek en veiligheid van topische ionische contravirale therapie (ICVT) te onderzoeken, bestaande uit digoxine en furosemide bij actinische keratose

Gepubliceerd: 04-07-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Hoofddoel* Onderzoek naar de farmacodynamiek van ICVT bestaande uit digoxine en furosemide (dubbel middel), digoxine (monotherapie), furosemide (monotherapie) bij patiënten met AK.* Om de klinische werkzaamheid te evalueren van ICVT bestaande uit...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48691

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Topische ionische contravirale therapie by actinische keratose

Aandoening

- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

Actinische keratose

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Maruho Co., Ltd.

Overige ondersteuning: Maruho Co.;Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Actinische keratose, Digoxine, Furesemide, Topische ionische contravirale therapie (ICVT)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- * Volledige klinische klaring (CCC) per veld
- * Verandering in AK-FAS (AK veldbeoordelingsschaal)
- * Verandering in aantal laesies per veld
- * Algemene score van de onderzoeker van elk veld (IGS, met een 7-puntsschaal van -2 (significant slechter) tot +4 (volledig uitgehard), volgens Nelson et al. 2013)
- * Evolutie van een toegewezen doelwitlaesie in het veld, beoordeeld door dermoscopie (beoordeling van erytheem, schilfering, pigmentatie en folliculaire plug, met een score van 5 punten)
- * Gestandaardiseerde fotografie met Canfield VISIA of 2D-fotografie (afhankelijk van de locatie van het veld)
- * Biopsie biomarkers (waar gevalideerde testen beschikbaar op het moment van voltooiing van het onderzoek: IFN- α , IFN- γ , Ki-67, p53, MCM7 (onderhoudsproteïne minichromosoom 7), putresceen, spermidine, bèta-HPV-typen 5,8,15, 20,24,38)

* Huid swabs (waar gevalideerde testen beschikbaar waren op het moment dat het onderzoek werd voltooid: bèta-HPV-typen 5,8,15,20,24,38 door luminex, qPCR voor HPV-DNA)

Secundaire uitkomstmaten

Bijwerkingen (AE) zullen gedurende het gehele onderzoek worden verzameld, bij elk studiebezoek. Laboratoriumveiligheidstests, 12-afleidingen ECG's en vitale functies worden uitgevoerd bij screening en EOS. Plasma digoxine niveaus zullen worden bepaald door therapeutische geneesmiddelbewaking (TDM) aan het einde van week 3 (dag 21) en 6 (dag 42). Patiënten vullen een dagelijkse vragenlijst in (numerieke beoordelingsschaal pijn / jeuk) over lokale tolerantie (e-dagboek) en voor therapietrouw en dagelijkse gezichts fotografie ('selfies').

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Actinische keratose (AK) zijn veelvoorkomende huidlaesies die klinisch lijken op erythemateuze, schilferige plaques op de aan de zon blootgestelde huid. Omdat UV-straling de belangrijkste risicofactor is, bevinden ze zich meestal op het gezicht, de hoofdhuid, de nek en de ledematen. De prevalentie van AK-laesies bij volwassenen neemt toe met de leeftijd: minder dan 10 procent voor 20- tot 29-jarigen, ongeveer 80 procent voor 60- tot 69-jarigen en meer dan 80 procent voor 70-jarigen en ouder. Bij histologisch onderzoek is AK een proliferatie van neoplastische keratinocyten in de epidermis, gekenmerkt door een architecturale stoornis, met kenmerken van abnormale vorm en grootte van keratinocyten, nucleaire atypie en hyperkeratose. AK kan spontane remissie bereiken of stabiel blijven. Belangrijk is echter dat AK ook bekend staat als precursorlaesies van plaveiselcelcarcinoom (SCC). Bovendien wordt de jaarlijkse belasting voor de behandeling van AK geschat op ongeveer 900 miljoen dollar in de VS alleen. (Dodds A et al, 2014, Berlin JM, 2010).

Onderzoek gesuggereerd een rol voor humaan papillomavirus (HPV) en de ontwikkeling van AK in SCC. In 2005 bepaalden Weissenborn en collega's virale DNA-ladingen van zes frequente HPV-typen (5, 8, 15, 20, 24 en 36) door qPCR in

AK, NMSC en perilesionaal weefsel. HPV-virale lading was het hoogst in AK vergeleken met niet-melanoma huidkanker (NMSC) en perilesionaal weefsel. Er werd gesuggereerd dat actieve HPV-replicatie en vermoedelijk verhoogde genexpressie de proliferatie van keratinocyten kan stimuleren en kan bijdragen aan carcinogenese in vroege stadia van NMSC-ontwikkeling. (Weissenborn et al 2005).

In 2006 werd de associatie tussen HPV-infectie en SCC-ontwikkeling verder onderzocht. Aanwezigheid van HPV L1- en E6-seroreactiviteit en viraal DNA werd bepaald voor HPV-typen 5, 8, 15, 16, 20, 24 en 38 in drie onderzoeksgroepen: SCC-patiënten, AK-patiënten en controles zonder enige geschiedenis van huidtumoren. Na werving was het responspercentage tussen 75% en 85% in alle groepen. Wenkbrauwhaar werd verzameld uit 57 controles, 126 AK en 63 SCC-gevallen en bloed uit 53 controles, 118 AK en 55 SCC-gevallen. HPV-DNA-positiviteit kwam het meest voor in de AK-gevallen (54%) vergeleken met de SCC (44 %) of tumorvrije controles (40%). (Struijk et al. 2006). Een aanvullende studie uit 2009 publiceerde vergelijkbare resultaten voor een langdurige persistentie van betapapillomavirus (betaHPV). Wenkbrauwharen werden verzameld van 171 deelnemers en getest voor 25 verschillende betaHPV-typen in 1996 en 2003. Van de totale gedetecteerde betaHPV-infecties bleek 30% aan te houden. Nadat AK bij baseline was verrekend, resulteerde persistentie van betaHPV-DNA in een 1,4-voudig verhoogd risico op AK in 2007 (Plasmeijer E et al. 2009)

Cutanea Life Sciences (CLS, former sponsor) onderzoekt ICVT, bestaande uit digoxine (0,125%) en furosemide (0,125%) als een potentiële behandeling voor HPV-gemedieerde en geassocieerde ziekten, waaronder cutane wratten, anogenitaal wratten (AGW's) en hooggradig squamous intraepitheliaal neoplasie (HSIL), de laatste die vroeger werd aangeduid als gebruikelijke type vulvaire intra-epitheliale neoplasie (uVIN). Deze studie zal de eerste studie van ICVT in AK zijn. De ionische eigenschappen van digoxine en furosemide interageren met de celmembraan-ionen-cotransporters $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{-ATPase}$ en $\text{Na}^+ \text{-K}^+ \text{-2Cl-co-transporter-1}$ en remmen daardoor de K^+ influx waarop DNA-virussen voor replicatie vertrouwen. In een in vitro-onderzoek, gepubliceerd in 2006, remden digoxine en furosemide de replicatie in DNA-virussen, herpes simplex-virus, varicella zoster-virus, humaan cytomegalovirus en adenovirus. Beide geneesmiddelen leidden tot antivirale effecten door extracellulair K^+ ; deze effecten waren het krachtigst wanneer digoxine en furosemide in combinatie werden gebruikt (Hartley C, 2006). In twee verkennende klinische studies met CLS003 bij patiënten met cutane wratten werden verdraagbaarheid en veiligheid op korte termijn vastgesteld, alsook werkzaamheid in termen van vermindering van virale lading en dimensionale veranderingen van de laesies.

Gebaseerd op de wetenschappelijke literatuur over de mogelijke associatie van HPV met AK, ondersteunen de onderzoeksresultaten tot nu toe met ICVT het concept van een onderzoek van ICVT in het therapeutisch management van AK. Deze studie is bedoeld om de klinische werkzaamheid en farmacodynamiek van ICVT te

beoordelen als een potentiële nieuwe behandeling voor AK. Klinische werkzaamheid door middel van klinische resultaten (d.w.z. klaring van de laesies, AK-FAS) en subklinische parameters / biomarkers op de huid en systemische worden beoordeeld.

Doel van het onderzoek

Hoofddoel

* Onderzoek naar de farmacodynamiek van ICVT bestaande uit digoxine en furosemide (dubbel middel), digoxine (monotherapie), furosemide (monotherapie) bij patiënten met AK.

* Om de klinische werkzaamheid te evalueren van ICVT bestaande uit digoxine en furosemide (dubbel middel), digoxine (monotherapie), furosemide (monotherapie) en vehikelgel.

Secundaire doelstellingen

* Om de veiligheid en verdraagbaarheid te evalueren van ICVT bestaande uit digoxine en furosemide (dubbel middel), digoxine (monotherapie), furosemide (monotherapie)

Onderzoeksopzet

Deze studie is een fase 2, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, parallelle groep, werkzaamheid en farmacodynamische studie van ICVT in AK.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling 8 personen: ICVT bestaand uit Digoxine en Furosemide (0,125%) QD gedurende zes weken 8 personen: Furosemide (0,125%) QD gedurende zes weken. 8 personen: Digoxin (0,125%) QD gedurende zes weken. 8 personen: Placebo (Vehicle Gel) QD dagelijks gedurende zes weken.

Inschatting van belasting en risico

CLS003 bestaat uit een combinatie van de werkzame stoffen digoxine en furosemide. Het hartglycoside digoxine en het lisdiureticum furosemide zijn momenteel op de markt geregistreerde geneesmiddelen voor verschillende indicaties, b.v. hartfalen / atrium fibrillatie en hypertensie, respectievelijk. De formuleringen op de markt omvatten orale en parenterale toedieningsweg die leiden tot een hoge systemische blootstelling aan beide geneesmiddelen. Bijgevolg is er een enorme hoeveelheid preklinische en klinische ervaring met deze werkingsmechanismen. Daarom kunnen geneesmiddelen van deze klasse veilig worden toegediend aan gezonde vrijwilligers en patiënten in een lokale formulering.

Potentiële gunstige effecten op AK worden in deze studie onderzocht.

Zorgvuldige observatie en medisch management minimaliseren elk geassocieerd

risico in dit onderzoek.

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)

Voor inschrijving van proefpersonen moet aan de volgende criteria worden voldaan:

1. Mannelijke en vrouwelijke proefpersonen *18 jaar met een algemene goede gezondheid (met uitzondering van AK). De gezondheidsstatus wordt geverifieerd

- door het ontbreken van bewijs van enige klinische significante actieve of ongecontroleerde chronische ziekte anders dan AK na een gedetailleerde medische geschiedenis, een volledig lichamelijk onderzoek inclusief vitale functies, 12-afleidingen ECG, hematologie, bloedchemie, virologie en urineanalyse;
2. Bevestigde klinische AK-diagnose door dermatoloog (bewezen door biopsie na einde van studie, in onbehandeld deel met AK)
 3. Ten minste 2 plekken in het gezicht van ten minste 25 cm² (maar bij voorkeur > 35 cm²) aanwezig bij screening en baseline-bezoek waarbij tenminste 2 AK-laesies zichtbaar zijn in elk veld (bij voorkeur het voorhoofd, de tempel of de wang)
 4. In staat om deel te nemen en bereid om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en om te voldoen aan de onderzoeksbeperkingen.
 5. Goed kunnen communiceren met de onderzoeker in het Nederlands.
 6. Bereid zijn om af te zien van het gebruik van andere huidige producten in het behandelingsgebied, of verboden medicijnen gedurende de duur van het onderzoek.
 7. Bereid zijn de blootstelling aan de zon aan de betrokken huid te beperken voor zover dit beroepsmatig mogelijk is.
 8. Proefpersonen en hun partners in de vruchtbare leeftijd moeten effectieve anticonceptie gebruiken, gedurende de duur van het onderzoek en gedurende 3 maanden na de laatste dosis.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

In aanmerking komende deelnemers moeten aan geen van de volgende uitsluitingscriteria voldoen:

1. Heeft binnen 28 dagen voorafgaand aan de inschrijving een behandeling voor AK in het behandelingsgebied gebruikt of gekregen (inclusief actuele medicatie, immunosuppressieve of immunomodulerende middelen, fototherapie, orale retinoïden of andere therapieën voor AK's)
2. Hebben momenteel pathologische relevante huidaandoeningen in het veldgebied anders dan AK (bijvoorbeeld plaveiselcelcarcinoom of basaalcelcarcinoom).
3. Heeft u een bekende overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van het onderzoeksproduct, inclusief digoxine en furosemide.
4. Huidig **gebruik van systemische digoxine of furosemide.
5. Deelname aan een onderzoek naar geneesmiddelen of hulpmiddelen binnen 3 maanden voorafgaand aan screening of meer dan 4 keer per jaar
6. Verlies of bloeddonatie van meer dan 500 ml binnen drie maanden (mannetjes) of vier maanden (vrouwtjes) voorafgaand aan screening of de intentie om bloed of bloedproducten te doneren tijdens het onderzoek.
7. Als een vrouw in de vruchtbare leeftijd zwanger is of borstvoeding geeft of van plan is zwanger te worden tijdens de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-10-2018
Aantal proefpersonen:	32
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Digoxine/Furosemide
Generieke naam:	NA

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-03-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-03-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-08-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-08-2019

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

EudraCT

ID

EUCTR2018-000034-36-NL

Register

CCMO

ID

NL64613.056.18

Resultaten