

Herontdekking van metformine als behandeling voor de chronische huidziekte hidradenitis suppurativa.

Gepubliceerd: 16-03-2021 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is om de klinische effectiviteit van de combinatie van doxycycline en metformine te bepalen ten opzichte van doxycycline monotherapie na 24 weken behandeling.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Huidadnexaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50983

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Metformine in HS

Aandoening

- Huidadnexaandoeningen

Synoniemen aandoening

acne ectopica, Acne inversa

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Subsidie ZonMw Goed Gebruik Geneesmiddelen Rediscovery

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Behandeling, Diabetes, Hidradenitis Suppurativa

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is het verschil in International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4) tussen de twee groepen op week 24.

Secundaire uitkomstmaten

Patient gerapporteerde uitkomstmaten:

- Verandering in huid gerelateerde pijn ten opzichte van baseline en het verschil tussen de groepen op week 12 en 24.
- Verandering in zelf-gerapporteerde frequentie van opvlammingen ten opzichte van baseline en het verschil tussen de groepen op week 12 en 24.
- Verandering in kwaliteit van leven gemeten middels de DLQI en EQ-5D-5L ten opzichte van baseline en het verschil tussen de groepen op week 12 en 24.
- Behandeltevredenheid en in welke mate patiënten de behandeling zouden aanraden, respectievelijk op een 5- en 3-punts schaal, na 12 en 24 weken.

Klinische effectiviteit

- Vernadering in aantal lezies ten opzichte van baseline en het verschil tussen de groepen op week 12 en 24.
- Het percentage HiSCR achievers en het verschil tussen de groepen op week 12

en 24.

- Het percentage modified HiSCR achievers en het verschil tussen de groepen op week 12 en 24.
- De verandering in HS-PGA ten opzichte van baseline en het verschil tussen de groepen op week 12 en 24.

Insulin resistance and metabolic syndrome

- Verandering in insuline resistentie gemeten met de HOMA-IR ten opzichte van baseline en het verschil tussen de groepen op week 12 en 24.
- Verandering in HbA1c ten opzichte van baseline en het verschil tussen de groepen op week 12 en 24.
- Verandering in de parameters of metabool syndroom (taille omvang, bloeddruk, HDL cholesterol, en triglyceriden) ten opzichte van baseline en het verschil tussen de groepen op week 12 en 24.

Kosteneffectiviteit

- Kosteneffectiviteit van beide behandelingen.

Biomarker:

- De correlatie tussen baseline calprotectine levels en baseline ziekte ernst.
- De correlatie tussen calprotectin levels en behandel effect na 12 en 24 weken.

Veiligheid en verdraagzaamheid

- De incidentie en ernst van alle adverse events gedurende de studie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hidradenitis suppurativa (HS) is een chronische immuun gemedieerde inflammatoire huidziekten gekenmerkt door pijnlijke ontstekingen en abscessen. Risicofactoren zijn vrouwelijk geslacht, HS in de familie, roken en overgewicht. Door deze factoren komt er ook veel metabool syndroom en (pre)diabetes in deze populatie voor. Een metaanalyse liest een odds ratio van 2.85 zien voor diabetes (95%CI 1.34-6.08) en een odds ratio van 2.22 voor metabool syndroom (95%CI 1.62-3.06) in patiënten met HS ten opzichte van gezonde controles.

De huidige richtlijnen voor deze ziekte schrijven verschillende behandel cycli voor met anti-inflammatoire antibiotica. Echter, patiënten geven vaak gastrointestinale bijwerkingen aan evenals vaginale schimmelinfecties en zijn bang voor antibiotica resistentie. Gebaseerd op de pathogenese van HS zouden andere systemische behandelingen met anti-inflammatoire eigenschappen potentiële candidate zijn om HS symptomen te verlichten.

In de afgelopen jaren is er bewijs gekomen voor de anti-inflammatoire eigenschappen van metformine. Metformine heeft invloed op de immunologische functies van cellen die betrokken zijn bij de pathogenese van HS; T- en B-cellen en macrofagen.

Dit geeft een sterke rationale voor de behandeling van HS met metformine. Een open label pilot study liet zien dat 18/25 HS patiënten klinisch betekenisvolle verbetering lieten zien met een gemiddelde daling in Sartorius score van 7.6 punten (SD11.2) na 12 weken behandeling. Met een additionele reductie van 5.1 punten na langere behandeling waarbij zij een totale reductie van 12.8 punten (SD11.3) bereikten na 24 weken. Er werden minimale bijwerkingen gerapporteerd. In een recente retrospectieve studie (n=53) werd gezien dat metformine goed verdragen werd voor langere periodes, de klinische effectiviteit werd echter niet met een gevalideerde score beoordeeld. Daarnaast liet deze studie een hoog percentage van insuline resistentie zien onder HS patiënten (75%), maar het effect van metformine hierop werd niet onderzocht. Als metformine in een RCT effectief blijkt, zou dit de eerste behandeling voor milde tot matige HS kunnen zijn die ook een van de meest veel voorkomende comorbiditeiten aanpakt in deze populatie; insuline resistentie.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is om de klinische effectiviteit van de

combinatie van doxycycline en metformine te bepalen ten opzichte van doxycycline monotherapie na 24 weken behandeling.

Onderzoeksopzet

Een 24-weken durende, multicenter, dubbel blinde, gerandomiseerde gecontroleerde studie met een add-on design.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Group A krijgt doxycycline 100mg 1dd gedurende 24 weken. Groep B krijgt een combinatie van doxycycline 100mg 1dd en metformine. Metformine zal als volgt worden gedoseerd: een opstart dosis van 500mg 1dd gedurende de 1e week, 1000mg per dag in de 2e week en 1500mg per dag vanaf week 3. Groep A krijgt naast de doxycycline een placebo in hetzelfde doserings schema als metformine.

Inschatting van belasting en risico

Patienten zullen elke 6 weken de polikliniek bezoeken gedurende 24 weken. Bij elk bezoek zal bloed worden geprikt waarvoor patient nuchter moeten zijn. Daarnaast worden er tijdens elk bezoek vragenlijsten afgenomen. Doxycycline is momenteel een eerste lijns behandeling voor HS met bekende effectiviteit. Het wordt goed verdragen en heeft een acceptabel bijwerkingen profiel, gekenmerkt door gastro-intestinale bijwerkingen, overgevoeligheid voor zonlicht en vaginale candidiasis bij vrouwen. Metformine heeft potentie laten zien als behandeling voor HS, de meest belangrijke bijwerking is voorbijgaande misselijkheid aan het begin van de behandeling. Om deze klachten te verminderen zal de dosis langzaam worden opgebouwd over 3 weken.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

dr. Molewaterplein 40 Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

dr. Molewaterplein 40 Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
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)

- Leeftijd ≥ 18 jaar op baseline
- Een diagnose van HS voor minimaal 1 jaar voor baseline
- mild tot matige actieve ziekte gedefinieerd als een HS Physician Global Assessment (HS-PGA) score van 2-3 en een Refined Hurley classificatie van mild of matig op baseline
- Indicatie voor systemische therapie; ongecontroleerde ziekte onder conventionele topicale therapie.
- Bereid om geschreven informed consent te geven en zich te houden aan de studie regels.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven
- Eerder gediagnostiseerde diabetes mellitus en actieve behandeling
- Gebruik van orale antibiotica binnen 14 dagen voor baseline
- Gebruik van immunomodulerende of immuunsysteem onderdrukkende medicatie binnen 28 dagen voor baseline

- Bekende allergie voor metformine of doxycycline of een van de ingredienten voor metformine of doxycycline.
- Contraindicatie voor het gebruik van metformine (acute metabole acidose, ernstig nierfalen GFR<30ml/min) of doxycycline (ernstig lever falen)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	22-09-2021
Aantal proefpersonen:	62
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Metformine
Generieke naam:	Metformine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	16-03-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-05-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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
EudraCT	EUCTR2020-005271-12-NL
CCMO	NL75745.078.20
Ander register	NL9050