

Een tweedelig (observationeel en interventie) onderzoek om ziektekenmerken van vulvaire (pre) maligniteiten te onderzoeken in vergelijking met gezonde vrijwilligers.

Gepubliceerd: 17-07-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Primaire doelen- Ziektegerelateerde kenmerken evalueren bij patiënten met verschillende vulvaire aandoeningen in vergelijking met gezonde vrijwilligers- Om de variabiliteit van de geselecteerde biomarkers van proefpersonen en tussen proefpersonen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54913

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Diepe fenotypering van vulvaire (pre)maligne ziekten

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk
- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

vulvaire (pre)maligniteiten, vulvaire kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: CHDR funded study

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: vulvaire (pre)maligniteiten, ziektekenmerken

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

* Punchbiopsies: histologie (bijv. H&E en HVP typering), IHC (bijv. p16 en p53), mRNA-extractie

* Vulvaire pH *

* Hormonale status (FSH, LH, oestrogeen)

* DermaToolbox:

- 2D-fotografie * (fotodocumentatie)

- 3D-fotografie * (laesie-afmetingen) \

- Dermoscopie * (erytheem + ruwheidsscores)

- Optical Coherence Tomography (huidmorfologie, huidlaagdikte, bloedperfusie)

- Confocale microscopie * (huidmorfologie)

- Echografie * (huidmorfologie, huidlaagdikte, tumorpenetratie tot 4 cm)

- Trans-epidermaal waterverlies * (huidbarrièrefunctie)

- Klinische scores (bijv. Gunther, RECIST, PROVOKE)

* Door de patiënt gerapporteerde uitkomsten * (dit kan omvatten, maar is niet beperkt tot: NRS pruritus, NRS branderig gevoel, NRS pijn, slapeloosheid QoL, patiënttevredenheidsscores van beeldvormingsinstrumenten)

Secundaire uitkomstmaten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In het anogenitale gebied kan een breed spectrum van goedaardige en (pre) maligne laesies voorkomen. Bijvoorbeeld, lichen sclerosus (LS) is een chronische inflammatoire dermatitis met een voorkeur voor het anogenitale gebied. Deze ziekte kan in dit gebied ernstige atrofie veroorzaken en leiden tot misvormingen van de vulvaire structuren. Het is voornamelijk een jeukende aandoening, maar kan ook asymptomatisch zijn. De gemiddelde leeftijd ten tijde van de LS-diagnose is ongeveer 65 jaar en de prevalentie neemt toe met de leeftijd tot 1:30 vrouwen. Het belangrijkste is dat LS geassocieerd is met een enorme morbiditeit en een verhoogd risico op vulvaire premaligniteit (dVIN) en daaropvolgend kanker (4-6%).

De hoeksteen van de behandeling van vulvaire (pre) kankers is een operatie. Chirurgische behandeling in het vulvaire gebied wordt vaak geassocieerd met aanzienlijke morbiditeit als gevolg van schade aan vitale structuren zoals urethra, vagina, clitoris en anus. Het juiste onderscheid tussen gezond en (pre) maligne weefsel is een van de grootste uitdagingen voor de clinicus. Onjuiste identificatie van (pre) kankerlaesies resulteert in re-excisies, recidieven, metastasen en slechtere prognose. Dit onderstreept de grote on vervulde medische behoefte van klinici om vulvaire (pre) kankers beter te onderscheiden.

Bovendien maken de meeste klinische onderzoeken op het gebied van vulvaire kanker gebruik van klinische uitkomsten, zoals door artsen beoordeelde scores, bij de beoordeling van de werkzaamheid van geneesmiddelen. Deze uitkomsten kunnen een ruwe schatting geven van de 'ernst' van de ziekte en mogelijke verbetering tijdens de klinische onderzoeken.

Deze klinische eindpunten hebben echter nadelen, zoals beperkte objectiviteit als gevolg van een mogelijke responskwantificatievertekening door de scorende arts, potentiële variabiliteit tussen beoordelaars en een gebrek aan sensitiviteit die nodig is om kleinere effecten van een nieuw geneesmiddel te kwantificeren. Helaas is er weinig onderzoek gedaan naar de mechanismen die ten grondslag liggen aan de ontwikkeling van, en de respons op, behandeling bij vulvaire (pre) kankers. Daarom zijn meer objectieve eindpunten nodig om de objectieve beoordeling van de werkzaamheid van geneesmiddelen op dit gebied te ondersteunen.

In deze studie zal een multimodale en diepgaande benadering worden gebruikt, die bestaat uit verschillende meetmethoden en beeldvormingstechnieken om niet-artsgerelateerde ziektegerelateerde uitkomsten van vulvaire (pre) maligniteiten te verkrijgen. Zo wordt invasieve ponsbiopsie vergeleken met verschillende niet-invasieve technieken zoals 2D / 3D-fotografie, dermoscopie,

optische coherentie-thomografie (OCT), echografie en trans-epidermaal waterverlies (TEWL). Door gegevens uit verschillende domeinen zoals biofysisch, beeldvormend, moleculair, cellulair en microbiel te integreren, wordt een zogenaamde *systeemdermatologie* benadering gebruikt. De biomarkers die door deze verschillende technologieën worden gecreëerd, zullen de pathofysiologie in detail beschrijven en een holistische kijk op vulvaire ziekten en mogelijke medicijnmechanismen ondersteunen.

Daarom wordt een tweedelig onderzoek voorgesteld. Deel 1: een niet-interventionele klinische studie om verschillende vulvaire aandoeningen te karakteriseren, waaronder lichen sclerosus en (pre) kankerletsels (HSIL), in vergelijking met gezonde controles. Deel 2: een interventionele klinische studie bij patiënten met vulvaire lichen sclerosus (LS) die worden behandeld met topisch clobetasol, om te observeren of verschillende bemonsteringsmethoden en niet-invasieve beeldvormende technieken de respons op verandering in ziekteactiviteit kunnen onderscheiden. De resultaten / eindpunten van dit onderzoek kunnen in de toekomst worden gebruikt voor onderzoek naar nieuwe behandelingen voor deze verschillende vulvaire aandoeningen. De resultaten worden geanalyseerd en geïntegreerd met een nieuwe benadering van machine learning.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen

- Ziektegerelateerde kenmerken evalueren bij patiënten met verschillende vulvaire aandoeningen in vergelijking met gezonde vrijwilligers
- Om de variabiliteit van de geselecteerde biomarkers van proefpersonen en tussen proefpersonen gedurende de tijd te evalueren.

Secundaire doelstellingen

- De haalbaarheid, geschiktheid en potentieel gebruik van 'het microbiom van de huid van de vulva' en de vaginale microbiom als biomarker voor vroege fase van klinische ontwikkeling van geneesmiddelen bij patiënten met verschillende vulvaire aandoeningen evalueren en vergelijken met gezonde individuen.

Exploratieve doelstellingen

- Een machine learning-model ontwerpen voor de diagnose van vulvaire (pre) maligne ziekte door individuele biomarkerbeoordelingen te combineren.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve tweedelige (observationele en interventionele), open-label, niet-vergelijkende en verkennende fase I-studie om de toepasbaarheid en integratie van nieuwe biomarkers bij patiënten met vulvaire (pre) maligniteiten te evalueren.

Deel A. Dit is een observationeel onderzoek bij maximaal 40 patiënten met

verschillende goedaardige en (pre) maligne vulvaire aandoeningen (vulvaire HSIL (n = 10), vulvaire LS (n = 10), VSCC (n = 10) en 10 gezonde vrijwilligers. Alle deelnemers zullen CHDR bezoeken voor een screening en 5 korte bezoeken (dag 1 (baseline), 2 en 8 (einde studie)).

Deel B. Dit is een interventionele en open-label studie met een topische steroïde bij vulvaire LS-patiënten (de LS-patiënten van deel A gaan over naar deel B). 10 Patiënten met vulvaire LS zullen hun laesie (s) behandelen van dag 8 tot dag 36. Hierna vindt een vervolfbezoek plaats op dag 22 en een laatste vervolfbezoek op dag 36.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Clobetasol propionaatzalf

Inschatting van belasting en risico

Het algemene doel van deze studie is om objectief gemeten ziektegerelateerde kenmerken te evalueren bij patiënten met verschillende vulvaire aandoeningen in vergelijking met gezonde vrijwilligers.

Voordeel

Voor de deelnemende proefpersonen kan tijdens het observationele deel van dit onderzoek geen medisch voordeel worden verwacht.

Risico's

- Hoewel het een minimaal invasieve procedure is, kunnen deelnemers in zeldzame gevallen pijn ervaren en / of een hematoom krijgen tijdens en na biopsie van het vulvaire gebied en / of aderpunctie.
- Patiënten kunnen een (tijdelijke) opleving van hun ziektegerelateerde symptomen ervaren als gevolg van onderbreking of uitstel van hun standaardbehandeling.
- LS-patiënten zullen clobetasol gedurende twee weken toepassen. Clobetasol is een door EMA goedgekeurde zalf voor de behandeling van LS. Voor LS-patiënten die met clobetasol worden behandeld, worden geen voordelen op lange termijn verwacht als ze slechts gedurende 2 weken worden behandeld. Op korte termijn kan een vermindering van jeuk en pijn worden waargenomen. Mogelijk, hoewel zeldzaam, lokale bijwerkingen kunnen zijn een lokaal branderig gevoel en jeuk tijdens het aanbrengen. Zie voor een gestructureerde risicobeoordeling de samenvatting van de productkenmerken van Clobetasol

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)

1. Niet-zwangere vrouwelijke proefpersonen, 25-95 jaar (inclusief); in het algemeen een stabiele gezondheid volgens oordeel van de onderzoeker op basis van de resultaten van een medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek (BMI ≤ 30) en vitale functies.
2. BMI van ≤ 30
3. Als vruchtbare vrouw, moet u een negatieve urine-zwangerschapstest hebben op dag 0.
4. Bereid om schriftelijk geïnformeerde toestemming te geven en bereid en in staat om het studieprotocol na te leven.
5. Goed kunnen communiceren met de onderzoeker in de Nederlandse of Engelse taal.

6. De proefpersoon is bereid vulvaire biopsieën te ondergaan.
7. De proefpersoon is bereid de vulva niet te wassen (inclusief baden, zwemmen, douchen en overmatig zweten) vanaf middernacht op elke dag van het studiebezoek.
8. De proefpersoon is bereid om 24 uur voor elke onderzoeksbezoekdag geen producten (bijv. zalven, crème of was) op de vulva aan te brengen.
9. De proefpersoon is bereid om minder dan 24 uur voor elk studiebezoek af te zien van geslachtsgemeenschap.
10. De proefpersoon is bereid binnen 24 uur voor elk studiebezoek af te zien van scheren, harsen of andere ontharingsbehandelingen in het perineale gebied.
11. Bereid om af te zien van actieve behandelingen voor vulvaire HSIL en LS vanaf 14 dagen voor dag 0.

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

12. Ten minste één scherp gemarginaliseerde laesie (plaque) die nauwkeurig kan worden gemeten (met RECIST-criteria), in ten minste één dimensie met een kleinste diameter van *15 mm, met bevestigde HSIL-diagnose door histologische bevestiging. Deze histologische diagnose hoeft niet noodzakelijkerwijs dicht bij inclusie te worden uitgevoerd.

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

13. Klinisch en/of histologisch gediagnosticeerd met LS en onder plaatselijke behandeling met lokale corticosteroïden of bereid om een **lokale behandeling met steroïden te starten tijdens deelname aan het onderzoek.

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

14. Histologisch bevestigde primaire of lokale terugkerende VSCC.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Significante, ongecontroleerde of onstabiele ziekte in een orgaansysteem volgens oordeel van de onderzoeker (ongeacht de associatie met de immunosuppressieve stoornis / therapie), inclusief maar niet beperkt tot: psychiatrische, neurologische, cardiovasculaire, pulmonale, gastro-intestinale, lever-, nier-, endocriene, hematologische of luchtwegaandoeningen.
2. Geschiedenis van immunologische afwijkingen (bijv. Immunosuppressie) die de onderzoeksdoelstellingen kunnen verstoren, naar het oordeel van de onderzoeker.
3. Bekende infectie waarvoor (plaatselijke of orale) antibioticatherapie nodig is binnen 28 dagen vóór dag 0;
4. Het gebruik van orale / systemische medicatie (bijv. Immunomodulerend, immunosuppressief, acetylsalicylzuur) binnen 28 dagen voorafgaand aan dag 0, als de onderzoeker oordeelt dat dit de onderzoeksdoelstellingen kan verstoren.

Het gebruik van paracetamol (tot 4 g / dag) is toegestaan;

5. Zwanger, een positieve zwangerschapstest, zwanger willen worden of borstvoeding geven;

6. Zelfgerapporteerd: (a) immuungecompromitteerde toestand, (b) seksueel overdraagbare aandoening, (c) aids en / of (d) hepatitis.

7. Hebben een huidig en/of terugkerend klinisch significante of door de proefpersoon gerapporteerde huidaandoening in het vulvaire gebied anders dan de vulvaire aandoening waarvoor de proefpersoon in de studie word geïncludeerd.

In aanmerking komende vulvaire patiënten moeten bij screening aan geen van de volgende exclusiecriteria voldoen:

8. Hebben actuele relevante (inflammatoire) huidinfecties in het behandelgebied anders dan de waarnemingsziekte (vulvaire LS, vulvaire HSIL van VSCC), inclusief maar niet beperkt tot atopische dermatitis, herpes, candidiasis of psoriasis.

9. Hebben een actuele vulvaire HSIL-behandeling, lasertherapie of operatie in het anogenitale gebied binnen 28 dagen voorafgaand aan dag 0 gebruikt of gekregen

10. Binnen 14 dagen voor dag 0 actuele corticosteroïden of andere plaatselijke immuunonderdrukkende behandelingen voor LS hebben gebruikt of gekregen

11. Binnen 3 maanden voor deelname chemo of radiotherapie of chirurgie in het anogenitale gebied gehad.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	16-02-2021
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Clobetasol propionaatzalf
Generieke naam:	Dermovate zalf
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-12-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2021
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

ID: 23864

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2020-002201-25-NL
CCMO	NL73964.058.20

Resultaten

Einddatum onderzoek: 15-10-2021

Datum resultaten gemeld: 31-08-2022

Datum eerste publicatie onderzoek

25-08-2022