



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Early phase clinical drug development for HPV-induced disorders: novel tools and treatments

Rijsbergen, M.

Citation

Rijsbergen, M. (2020, February 19). *Early phase clinical drug development for HPV-induced disorders: novel tools and treatments*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/85448>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/85448>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/85448> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Rijsbergen, M.

Title: Early phase clinical drug development for HPV-induced disorders: novel tools and treatments

Issue Date: 2020-02-19

Chapter 8

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Dit proefschrift beschrijft een aantal klinische studies over aandoeningen veroorzaakt door het humaan papillomavirus (HPV). Deze studies gaan ten eerste over nieuwe instrumenten om de effectiviteit van geneesmiddelen te onderzoeken en ten tweede over twee nieuwe geneesmiddelen, die zijn getest in verschillende HPV-geïnduceerde ziektebeelden. Nieuwe behandelingen voor deze ziekten zijn noodzakelijk omdat de huidige behandelingen vaak onvoldoende werken en/of vervelende bijwerkingen hebben. Daarnaast zijn de beschikbare behandelingen geassocieerd met een hoge kans op terugkeer van de ziekte.

HPV is een virus dat de epitheelcellen van de huid en slijmvliezen kan infecteren. Dit is in de meeste gevallen een asymptomatische infectie, maar een persisterende (aanhoudende) infectie kan verschillende aandoeningen veroorzaken. De genetische samenstelling van HPV kan worden onderverdeeld in vroege (E1-E2, E4-E7) en late genen (L1-L2). De vroege genen zijn betrokken bij het tot stand komen van de infectie en de late genen bij de verspreiding van het virus. De verschillende types HPV worden onderverdeeld in 5 groepen: Alfa, Bèta, Gamma, Mu en Nu. De Alfa groep is de grootste en omvat de seksueel overdraagbare types. HPV kan ook worden getypeerd als een laag-risico of hoog-risico virus, dat respectievelijk goedaardige aandoeningen of (voorstadia van) kanker kan veroorzaken. In dit proefschrift worden 3 soorten door HPV geïnduceerde ziekten onderzocht: huidwratten, genitale wratten en vulvaire hooggradige squameuze intra-epitheliale lesies (vulvaire HSIL).

Huidwratten zijn goedaardig en worden in de meeste gevallen veroorzaakt door HPV type 1, 2, 27 en 57. Ze verdwijnen meestal spontaan binnen 2 jaar na diagnose, maar kunnen veel fysieke en psychosociale klachten geven. Genitale wratten, voornamelijk veroorzaakt door HPV type 6, zijn zeer besmettelijk en is wereldwijd een van de meest voorkomende seksueel overdraagbare aandoening (SOA). Genitale wratten kunnen klachten geven zoals pijn en jeuk, maar het voornaamste probleem is de psychosociale belasting van aangedane mensen. Vulvaire HSIL is een voorstadium van schaamlipkanker en wordt veroorzaakt door hoog-risico HPV types, in de meeste gevallen HPV type 16. Veel voorkomende symptomen zijn jeuk en pijn, seksuele problemen en psychosociale klachten.

Bovengenoemde HPV-geïnduceerde aandoeningen komen steeds vaker voor. Omdat de huidige behandelingen niet altijd werken en vervelende bijwerkingen kunnen hebben, en vanwege de hoge kans op het terugkomen van de aandoeningen, is onderzoek naar nieuwe behandelingen noodzakelijk.

De klassieke ontwikkeling van nieuwe medicijnen kent verschillende fases van onderzoek, waarbij in de vroegere fase de veiligheid wordt onderzocht en pas in een latere fase de effectiviteit van het middel in patiënten. Dit heeft als gevolg dat een nieuw middel bij voorbaat een lage slagingskans heeft in de geneesmiddelen ontwikkeling omdat pas in een latere fase blijkt of het middel effectief is voor een bepaalde ziekte. In dit proefschrift hebben we onderzocht of een vraag gerelateerde aanpak van geneesmiddelontwikkeling een efficiëntere aanpak zou kunnen zijn voor door HPV-geïnduceerde ziekten. Tijdens de studies hebben we de volgende vragen gesteld:

- 1 Komt het middel aan op de plaats van werking, ofwel wordt het op de lesies aangebracht?
- 2 Heeft het middel de beoogde farmacologische werking?
- 3 Heeft het middel gunstige effecten op de ziekte?

Met deze aanpak konden wij nieuwe instrumenten ontwikkelen en invoeren in de klinische studies die beschreven staan in dit proefschrift. In de toekomst kunnen deze bijdragen aan het verbeteren van de ontwikkeling van medicijnen en hopelijk aan meer effectieve behandelingen van HPV-geïnduceerde aandoeningen.

HET ELEKTRONISCHE DAGBOEK

De eerste vraag van de vraag gerelateerde aanpak was: komt het middel aan op de plaats van werking? De meeste geneesmiddelen voor HPV-geïnduceerde ziekten worden direct op de lesies aangebracht. Het is bekend dat de therapietrouw (de mate waarin patiënten zich houden aan de voorschriften voor het gebruik van geneesmiddelen) bij deze middelen erg laag is. We hebben een elektronisch dagboek (e-dagboek) ontwikkeld om te onderzoeken of patiënten het middel aanbrengen op de lesies (**hoofdstuk 1**). Het e-dagboek liet een hoge therapietrouw zien, mogelijk door een ingebouwde herinnering in het e-dagboek die de patiënten motiveerde om het middel op de afgesproken tijd aan te brengen. Het e-dagboek werd door de patiënten als zeer gebruiksvriendelijk ervaren. Ook konden patiënten met behulp van het e-dagboek symptomen van de ziekte rapporteren. We kunnen concluderen dat het e-dagboek een goed hulpmiddel is om te meten of het medicijn de plaats van werking bereikt, en kan leiden tot een betere therapietrouw.

VIRALE LADING

De tweede vraag van de vraag gerelateerde aanpak was: heeft het middel de beoogde farmacologische werking? Het testen van de farmacologische werking van het middel helpt ons bij het voorspellen van de werkzaamheid. Hiervoor is de hoeveelheid van het virus in de lesies gemeten, ook wel virale lading genoemd. Dit zegt iets over hoe actief het virus aan het delen is. De bepaling en monitoring van deze virale lading is van grote waarde voor de voorspelling van de werkzaamheid van een geneesmiddel. De gouden standaard voor het bepalen van de virale lading is een biopsie, maar dit is een invasieve handeling die de plek (gedeeltelijk) wegneemt en slechts één of een beperkt aantal keren kan worden uitgevoerd. Een alternatieve methode is een huid uitstrijkje van de lesies. Eerder werd al aangetoond dat het huid uitstrijkje betrouwbaar kan laten zien welk HPV type er aanwezig is. Tot op heden is nog niet aangetoond hoe betrouwbaar de virale lading kan worden gemeten met een huid uitstrijkje, in vergelijking met een biopsie. We hebben het huid uitstrijkje in 3 verschillende klinische studies uitgevoerd (**hoofdstuk 3, 4 en 5**) en gevonden dat, ondanks dat de virale lading erg verschilde per patiënt, het huid uitstrijkje een goede weergave gaf van de virale lading voor en na verschillende behandelingen over de tijd. Uit de studie met huidwratten bleek dat de virale lading gebaseerd op een biopsie en een huid uitstrijkje vergelijkbaar was. Het meten van de virale lading met een huid uitstrijkje lijkt dus een geschikte manier om de werkzaamheid van een middel te bepalen.

DRIEDIMENSIONALE (3D) FOTOGRAFIE

De derde en laatste vraag die we wilden beantwoorden, was: heeft het middel gunstige effecten op de ziekte? Om de effectiviteit van een middel op HPV-geïnduceerde lesies te kunnen bepalen, is het belangrijk om de lesies nauwkeurig te meten over de tijd. Vooral bij vulvaire HSIL is het soms moeilijk om de precieze afmetingen van lesies te bepalen. Een instrument welke lesies beter kan visualiseren kan daarom van grote waarde zijn voor het volgen van de lesies tijdens de behandeling, maar ook voor de vroege detectie van lesies. Driedimensionale (3D) fotografie kan mogelijk nauwkeurig inzicht geven in de afmetingen van lesies. 3D fotografie wordt al in verschillende vakgebieden gebruikt, zoals in de plastische chirurgie, maar wordt nog niet toegepast voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voor HPV-geïnduceerde lesies. Met 3D fotografie zou de effectiviteit mogelijk al vroeg

kunnen worden voorspeld op basis van kleine veranderingen in de vorm of afmetingen van lesies. In **hoofdstuk 3** is het gebruik van 3D fotografie onderzocht voor HPV-geïnduceerde lesies in de klinische studies beschreven in dit proefschrift. 3D fotografie liet een hoge nauwkeurigheid zien, ook als de foto's werden beoordeeld door verschillende personen. De gouden standaard voor het opmeten van lesies is een schuifmaat. De vergelijking van de schuifmaat met 3D fotografie liet kleine verschillen zien voor het bepalen van de diameter van huidwratten, genitale wratten en vulvaire HSIL en de hoogte van huidwratten. 3D fotografie blijkt ook toepasbaar voor het opmeten van de oppervlakte en het volume van lesies. Op grond van de beschreven studies kunnen we concluderen dat we met 3D fotografie de werkzaamheid van een middel mogelijk al in een vroege klinische fase kunnen voorspellen.

NIEUWE BEHANDELINGEN VOOR HPV-GEÏNDUCEERDE ZIEKTEN

In dit proefschrift werden twee nieuwe geneesmiddelen voor de verschillende HPV-geïnduceerde ziekten onderzocht: 1) omiganan en 2) ionische contra virale therapie (ICVT).

Omiganan is een antimicrobieel peptide met immuunmodulerende en antivirale eigenschappen en werd onderzocht bij patiënten met genitale wratten en vulvaire HSIL (**hoofdstuk 4**). Omiganan bleek veilig te zijn voor beide indicaties en verlaagde de virale lading bij patiënten met genitale wratten, maar niet bij patiënten met vulvaire HSIL. Dit middel zorgde bij beide indicaties echter niet voor een afname van de lesies.

ICVT bestaat uit digoxine en furosemide en remt de kaliuminstroom die DNA-virussen nodig hebben om te kunnen delen. We onderzochten de veiligheid en effectiviteit van ICVT bij patiënten met huidwratten (**hoofdstuk 5**) en vonden dat ICVT veilig gebruikt kon worden voor deze indicatie en leidde tot een verlaagde virale lading en een afname van de grootte van de huidwratten. Een vervolgstudie met ICVT in patiënten met genitale wratten (**hoofdstuk 6**) liet echter geen farmacologische activiteit en ook geen klinische effectiviteit zien van ICVT.

CONCLUSIE EN TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

De beschreven instrumenten in dit proefschrift kunnen van grote waarde zijn voor een efficiëntere ontwikkeling van geneesmiddelen voor de behandeling van HPV-geïnduceerde ziekten. De vier beschreven klinische onderzoeken

met de nieuwe middelen omiganan en ICVT bij patiënten met verschillende HPV-geïnduceerde ziekten toonden aan dat beide middelen een verschillende farmacologische en klinische werkzaamheid hebben, afhankelijk van de HPV-geïnduceerde ziekte.

In toekomstige klinische onderzoeken zullen de patiënt gerapporteerde symptomen in het e-dagboek verder onderzocht moeten worden en ook zal het e-dagboek van waarde kunnen zijn in de dagelijkse praktijk om de behandeling te optimaliseren. Voor de vergelijking van huid uitstrijkjes en bipten voor de bepaling van virale lading bij vulvaire HSIL en AGW zal nog meer onderzoek gedaan moeten worden om aan te tonen dat de bipten vervangen kunnen worden door huid uitstrijkjes. En voor implementatie van de 3D fotografie is validatie van oppervlakte en volume in HPV-geïnduceerde lesies waardevol. Het bepalen van de afmetingen van vulvaire HSIL was zowel met de schuifmaat als de 3D fotografie soms lastig, voornamelijk door het variabele uiterlijk van de lesies en de vaak onscherpe begrenzing. Het zou voor toekomstige klinische onderzoeken ideaal zijn om de visualisatie van deze lesies te verbeteren, bijvoorbeeld met een specifiek fluorescerend ligand. Het beter visualiseren van deze lesies zou zowel voordeel hebben tijdens klinische onderzoeken als in de dagelijkse praktijk voor de diagnostiek en tijdens operatieve ingrepen.

