

Sirolimus (Rapamune®) voor de behandeling van paraneoplastisch neurologische syndromen die met anti-Hu antistoffen zijn geassocieerd

Gepubliceerd: 27-02-2008 Laatste bijgewerkt: 07-05-2024

Het primaire doel van de studie is het effect te bestuderen van sirolimus in paraneoplastische neurologische syndromen, geassocieerd met anti-Hu antistoffen (Hu-PNS). Secundaire doelen zijn het correleren van klinische verbetering met anti-Hu titers...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON32182

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Sirolimus bij PNS

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Centraal zenuwstelsel infecties en ontstekingen

Synoniemen aandoening

Paraneoplasie, paraneoplastisch syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Gratama Stichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Anti-Hu antistoffen, Kleincellig longcarcinoom, Paraneoplastisch neurologisch syndroom, Sirolimus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van de studie is functionele en neurologische verbetering na 8 weken behandeling met sirolimus. Functionele verbetering is gedefinieerd als een daling van één punt of meer op de gemodificeerde Rankin schaal. Neurologische verbetering is gedefinieerd als een positieve score (>0) op de EFIT evaluatie, na 8 weken sirolimus behandeling vergeleken met baseline.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire onderzoeksvariabelen zijn anti-Hu titers in serum en liquor cerebrospinalis, HuD specifieke T-cellen in bloed en liquor, oculomotor functie (videoregistratie), sirolimus spiegels in bloed en liquor en met MDR1 polymorfismen, verbetering van de Barthel Index, AMC Linear Disability Score en de PNS Neurological scale.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Paraneoplastische neurologische syndromen (PNS) zijn ernstige neurologische syndromen die samenhangen met kanker maar die per definitie niet direct worden veroorzaakt door de tumor zelf of door metastasen noch door vasculaire, metabole, infectieuze of met de behandeling samenhangende oorzaken. Aantonen van auto-antistoffen gericht tegen antigenen die zowel in de tumor als in het zenuwstelsel tot expressie komen heeft geleid tot de auto-immuunhypothese van PNS en heeft de diagnostiek van PNS vergemakkelijkt. De meest voorkomende

paraneoplastische antistof is gericht tegen de Hu-antigenen (anti-Hu). Waarschijnlijk wordt Hu-PNS veroorzaakt door een auto-immuun reactie gericht tegen Hu-antigenen in de tumor die vervolgens reageert met Hu-antigenen in het zenuwstelsel. Volgens recente inzichten spelen vooral T-cellen een belangrijke rol bij het ontstaan van de neuronale schade. Sirolimus is een krachtige remmer van geactiveerde T-cellen. Deze studie onderzoekt de hypothese dat sirolimus een gunstig effect heeft bij de behandeling van Hu-PNS door remming van geactiveerde T-cellen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van de studie is het effect te bestuderen van sirolimus in paraneoplastische neurologische syndromen, geassocieerd met anti-Hu antistoffen (Hu-PNS).

Secundaire doelen zijn het correleren van klinische verbetering met anti-Hu titers in serum en liquor cerebrospinalis, HuD specifieke T-cellen in bloed en liquor, sirolimus spiegels in bloed en liquor en met MDR1 polymorfismen.

Onderzoeksopzet

Prospectieve, open-label, single center, fase II, *proof of principle* studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

De behandeling begint met een orale oplaaddosis van 6 mg sirolimus per dag voor drie opeenvolgende dagen. Hierna volgt een orale onderhoudsdosering van 3 mg/dag. De dosis wordt aangepast om een dalspiegel van 8-12 ng/ml te bereiken.

Inschatting van belasting en risico

De prognose van paraneoplastische neurologische syndromen die met anti-Hu antistoffen geassocieerd zijn is slecht. Er bestaat op dit moment geen behandeling. De bijwerkingen van sirolimus zijn goed te beheersen omdat wekelijks spiegels worden bepaald en omdat de patiënten slechts 8 weken behandeld worden. Van sirolimus verwachten wij bovendien geen ongunstig effect op de meestal aanwezige onderliggende tumor, eerder een oncolytisch effect.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's-Gravendijkwal 230
3015 CE Rotterdam
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's-Gravendijkwal 230
3015 CE Rotterdam
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)

- i) PEM/PSN met hoge ($\geq 1:400$ met IIF) titer anti-Hu antistoffen.
- ii) IIF (indirecte immunofluorescentie) bevestigd met Western blotting met gezuiverd HuD fusie-eiwit als substraat.
- iii) De neurologische symptomen moeten nog progressief zijn, gedefinieerd als een neurologische achteruitgang over de afgelopen 4 weken.
- iv) Leeftijd ≥ 18 jaar.
- v) Het ondergaan van anti-tumor behandeling is tijdens de studie toegestaan.
- vi) Patiënten moeten, na zorgvuldig over de studie geïnformeerd te zijn, schriftelijk toestemming voor deelname geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- i) Patienten die gedurende meer dan 4 weken voor de inclusie neurologisch stabiel zijn (gedacht wordt dat de neuronale schade dan onherstelbaar is)
- ii) Patienten die geen ruggenprik wensen te ondergaan.
- iii) Leverenzym stijgingen > 5x de bovengrens van de normaalwaarden.
- iv) Nierfalen (GFR < 30 ml/min).
- v) Extreme hypertriglyceridemie (> 10 mmol/L) en extreme hypercholesterolemie (> 10 mmol/L).
- vi) Actieve infectie.
- vii) Vrouwen van geslachtsrijpe leeftijd die zwanger zijn, borstvoeding geven, zwanger willen worden of niet in staat zijn adequate anticonceptie toe te passen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-09-2008
Aantal proefpersonen:	17
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-02-2008

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-05-2008

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-06-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-07-2012

Soort: Amendement

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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2008-000793-20-NL

NL21957.078.08