

Lokaal aangebrachte rapamycine als behandeling voor fibrofolliculomen in het Birt-Hogg-Dubé syndroom

Gepubliceerd: 27-05-2009 Laatst bijgewerkt: 06-05-2024

Primair: Vaststellen of topicale rapamycine kan leiden tot reductie van het aantal en de grootte van fibrofolliculomen en de groei van nieuwe kan remmen bij BHD patiënten. Secundair: Veiligheid, gebruiksgemak en tevredenheid van patiënten evalueren.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON35713

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Lokaal aangebrachte rapamycine

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Huidadnexaandoeningen

Synoniemen aandoening

fibrofolliculomen, haarfollikeltumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Birt-Hogg-Dubé syndroom, fibrofolliculomen, rapamycine, topisch

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Significante regressie van de afwijkingen (reductie in grootte en aantal) in het behandelde gedeelte van het gelaat. Gedefinieerd als beoordeling door minstens 2 van de 3 observatoren met tenminste 2 punt, waarbij de onderstaande 7 punten schaal wordt gebruikt:

-3= sterke verslechtering

-2= matige verslechtering

-1= minimale verslechtering

0= geen verbetering

1= minimale verbetering

2= matige verbetering

3= sterke verbetering

Secundaire uitkomstmaten

Secundair: het ontbreken van enig effect.

Veiligheid wordt beoordeeld aan de hand van profielen waarmee bijwerkingen en tolerantie worden weergegeven. Gebruiksgemak wordt beoordeeld aan de hand van een 5-punten schaal en tevredenheid aan de hand van een aantal stellingen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Birt-Hogg-Dubé syndroom (BHD) is een autosomaal dominante aandoening, gekarakteriseerd door het ontstaan van goedaardige, meestal in het gezicht voorkomende haarfollikeltumoren fibrofolliculomen genoemd, het ontstaan van multiple longcysten en (waarschijnlijk als gevolg hiervan) het risico op spontane pneumothorax en ten slotte een verhoogd risico op nierkanker. De fibrofolliculomen kunnen cosmetisch erg storend zijn en zijn dan ook meestal de reden dat patiënten naar een arts gaan. Ze ontstaan meestal na 25-jarige leeftijd en zijn progressief. Ze presenteren zich typisch rond de neus maar kunnen verspreiden naar oren, nek en romp. Hoewel ze niet groter worden dan 3 tot 4 mm, kunnen ze in aantal toenemen tot wel honderden.

Momenteel is laseren de therapie van voorkeur om fibrofolliculomen te behandelen. Daarnaast worden chirurgische interventies verricht zoals excisie en shaven en ten slotte is recent beschreven dat elektrocoagulatie mooie resultaten geeft. Nadelen van deze behandelingen zijn de kans op complicaties (littekenvorming, hypo- en hyperpigmentatie), recidivering (bekend dat 2-3 jaar na laseren de fibrofolliculomen terugkomen) en het feit dat deze behandelingen de groei van nieuwe fibrofolliculomen niet remmen/voorkomen. Een lokaal toepasbaar middel dat chronisch bruikbaar is en het aantal en de grootte van fibrofolliculomen doet afnemen en de groei van nieuwe remt is wenselijk maar niet beschikbaar. Nieuwe inzichten uit genetische en celbiologische studies suggereren een mogelijke topische therapie.

BHD syndroom wordt veroorzaakt door kiembaanmutaties in het BHD gen dat codeert voor het eiwit folliculine. De functie van dit eiwit is grotendeels onbekend.

We weten vanuit onderzoek in muismodellen maar ook bij mensen, dat in de pathogenese van het BHD syndroom mTOR-deregulatie mogelijk een rol speelt. mTOR, dat staat voor mammalian target of rapamycin, speelt een centrale rol in de regulatie van celgroei en differentiatie. De gedachte bestaat dat BHD syndroom tot een grotere groep genetische aandoeningen behoort waarvan bekend is dat mTOR-deregulatie een rol speelt, zoals tubereuze sclerose (TSC). In TSC ontwikkelen patiënten, net als bij BHD, haarfollikeltumoren in het gezicht, angiofibromen genoemd. Deze tumoren lijken sterk op fibrofolliculomen en worden steeds meer gezien als een variant hiervan. Zeer recente bevindingen wijzen erop dat angiofibromen in TSC positief reageren op de mTOR inhibitor rapamycine - ze verdwijnen na enkele maanden orale rapamycine. Deze wijze van toediening heeft mogelijke bijwerkingen die niet aanvaardbaar zijn in de context van BHD syndroom. Er zijn echter verschillende studies waaruit blijkt dat lokale toepassing veilig is en een haalbare strategie zou kunnen zijn. Rapamycin drank 1mg/ml is al eens off-label gebruikt voor een niet-verwante mucosale en dermatologische aandoening en is veilig en effectief wanneer het topisch wordt aangebracht. Vandaar is de hypothese ontstaan dat rapamycin drank topicaal kan worden gebruikt voor de behandeling van BHD-geassocieerde

fibrofolliculomen.

Doel van het onderzoek

Primair: Vaststellen of topicale rapamycine kan leiden tot reductie van het aantal en de grootte van fibrofolliculomen en de groei van nieuwe kan remmen bij BHD patiënten.

Secundair: Veiligheid, gebruiksgemak en tevredenheid van patiënten evalueren.

Onderzoeksopzet

Dubbelblind placebo gecontroleerde gerandomiseerde interventie trial. Overgang naar een open labelled studie is mogelijk na 3 maanden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Applicatie van rapamune 1 mg/ml vloeistof op vooraf bepaald gebied op een gezichtshelft 2 maal daags. De andere gezichtshelft zal op dezelfde manier worden behandeld met een placebo vloeistof.

Inschatting van belasting en risico

Deelname vereist patiënten 2 maal daags rapamycine vloeistof aan te brengen op een gezichthelft en een placebo vloeistof op de andere gezichthelft gedurende een 6 maanden. Dit kost de patiënt 5 minuten per dag. Ziekenhuisbezoeken kosten 30 minuten per keer en zullen 4 keer plaatsvinden.

Lokale irritatie als gevolg van de excipiëns van rapamycine, die alcohol bevat, is mogelijk, maar dit kan gemakkelijk worden verholpen. Ook kan een allergische reactie op een van de bestanddelen van rapamune ontstaan. In dit geval zullen we de behandeling bij die specifieke patiënt beëindigen.

Tijdens de studie wordt bij patiënten eenmaal een 3 mm huidbiopsie verricht indien dit nog niet gedaan is. Een biopsie wordt verricht onder plaatselijke verdoving met 1% lidocaïne. Het verdoven gaat gepaard met een branderig en soms pijnlijk gevoel ter plaatse dat echter binnen enige seconden is verdwenen. De biopsie is vervolgens pijnloos. Het resulterend effect heeft een doorsnee van 3 tot 4 mm en zal met of zonder hechting genezen. De littekenvorming is meestal minimaal.

Eerdere studies hebben aangetoond dat lokale toepassing van rapamycine veilig is en niet leidt tot therapeutische bloedspiegels. Het voordeel voor de patiënten is de mogelijke regressie van fibrofolliculomen. Voor BHD patiënten in het algemeen zal het voordeel zijn een gemakkelijk toepasbare topicale behandeling voor fibrofolliculomen.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Maastricht

P. Debyelaan 25
6229 HX Maastricht
Nederland

Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

P. Debyelaan 25
6229 HX Maastricht
Nederland

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)

Minimaal 18 jaar.

Ten minste 10 fibrofolliculomen, histologisch bevestigd.

In screeningsprogramma; vrij van maligniteit aangetoond met CT of MRI.

In staat instructies te begrijpen.

Bekende mutatiestatus.

Voor vrouwen: niet zwanger en geen wens zwanger te worden en bereid tot gebruik van anticonceptie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Niet in staat tot informed consent.

Leeftijd onder 18.

Zwangerschap of niet bereid tot gebruik van anticonceptiva.

Bewezen of verdachte maligniteit van de huid of andere organen.

Geen histologische bevestiging.

Huidafwijkingen (andere dan fibrofolliculomen) die kunnen verergeren bij rapamycine zoals infectieuze huidaandoeningen.

Niet in staat instructies te begrijpen/op te volgen.

Geen bewezen mutatie.

Minder dan 10 fibrofolliculomen.

Geplande aangezichtschirurgie in behandelperiode.

Noodzaak tot gebruiken van topische middelen in het gezicht met immunosuppressieve werking of die een interactie hebben met rapamycine gedurende de trial of 30 dagen voorafgaand aan start therapie.

Noodzaak tot systemische immunosuppressieve behandeling gedurende de trial of 30 dagen voorafgaand aan start therapie.

Neiging tot vorming van keloiden of hypertrofische littekens.

Drugs- en/of alcohol misbruik.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-01-2010

Aantal proefpersonen: 20
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Rapamune drank 1mg/ml
Generieke naam: Rapamycine
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-05-2009
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-07-2009
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-11-2009
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-11-2009
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-03-2010
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-03-2010
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	EUCTR2009-012740-17-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00928798
CCMO	NL28245.068.09