

Natalizumab (Tysabri®) voor de behandeling van paraneoplastische neurologische syndromen met anti-Hu antistoffen

Gepubliceerd: 08-10-2015 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Het doel van het onderzoek is functionele verbetering met een punt of meer op de gemodificeerde Rankin schaal na de 12e week natalizumab (vergeleken met baseline).

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41883

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Tysabri bij PNS

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Centraal zenuwstelsel infecties en ontstekingen

Synoniemen aandoening

Autoimmuun encefalitis; paraneoplastisch neurologisch syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Biogen Idec International B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Anti-Hu, Kanker, Natalizumab, Paraneoplastische neurologische syndromen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunt: functionele verbetering met een punt of meer op de gemodificeerde Ranking schaal na de 12e week natalizumab (vergeleken met baseline)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten: neurologische verbetering en veiligheid. Neurologische verbetering is gedefinieerd als een positieve score (>0) in de EFIT overall evaluatie; verbetering op de AMC linear disability scale, Barthel index en PNS neurological scale na 3 natalizumab infusies (de 12e week natalizumab), vergeleken met baseline. Veiligheid wordt beoordeeld aan de hand van de CTC AE 4.0 criteria, vanaf de datum van registratie tot 12 weken na de laatste toediening van de studie medicatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Paraneoplastische neurologische syndromen (PNS) zijn effecten van kanker *op afstand*.

De hypothese is dat expressie van Hu eiwitten in de tumor een autoimmuun reactie uitlokt die niet alleen gericht is tegen de tumor maar ook tegen het zenuwstelsel. PNS zijn doorgaans snel progressief, over weken tot maanden, en veroorzaken ernstige invaliditeit. Bij presentatie van de eerste neurologische symptomen is 70% van de patiënten nog niet bekend met kanker, wat de diagnose bemoeilijkt. De meest voorkomende PNS is geassocieerd met anti-Hu antistoffen (Hu-PNS). Hu-PNS is een monofasische, ernstige, Th2 gemedieerde orgaan specifieke autoimmuun ziekte. Plasmaferese, corticosteroiden, cyclofosfamide en

intraveneuze immunoglobulines (IVIG) zijn doorgaans niet effectief en immunosuppressieve of immunomodulerende behandeling wordt meestal niet aanbevolen. Behandeling van de onderliggende tumor (zodra die is gevonden) biedt de enige hoop op stabilisatie van Hu-PNS. Functionele verbetering komt zelden (<10%) voor en de meeste patienten sterven uiteindelijk als gevolg van de ernstige neurologische uitval en niet ten gevolge van de onderliggende maligniteit. Beter behandelingsmodaliteiten voor Hu-PNS zijn dan ook dringend gewenst.

Natalizumab kan de activatie remmen van T cellen die zich reeds in het zenuwstelsel bevinden, resulterend in apoptose, en kan de migratie van geactiveerde T cellen naar het centrale zenuwstelsel blokkeren. Hierdoor neemt de door T cellen aangerichte schade bij Hu-PNS mogelijk af.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is functionele verbetering met een punt of meer op de gemodificeerde Rankin schaal na de 12e week natalizumab (vergeleken met baseline).

Onderzoeksopzet

Dit is een niet-gecontroleerde, single center, fase 2 studie waarin het effect van 3 maandelijks infusies met natalizumab in 20 Hu-PNS patienten wordt onderzocht.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Intraveneuze infusies met 300 mg natalizumab om de 4 weken, met een maximum van 3 infusies over 12 weken.

Inschatting van belasting en risico

De grootste belastingen voor de patient zijn een korte opname (1-2 nachten); 3 natalizumab infusies (1 tijdens opname; 2 in dagbehandeling); 2 additionele polikliniek bezoeken, alle in het Erasmus MC Kanker Instituut, locatie Daniel den Hoed. Verder worden er 2 lumbaal puncties en 4 venapuncties verricht. De directe bijwerkingen van de 3 (maximaal) natalizumab infusies zijn mild en goed te behandelen. Bij alle 5 bezoeken wordt er algemeen lichamelijk en neurologisch onderzoek verricht; 2 vragenlijsten (Barthel en AMC linear disability scale); nine hole peg test (handvaardigheidstest), ten metre walking test (looptest), Williams delayed recall test (geheugentest) and Boston aphasia severity scale (taaltest) worden afgenomen. Potentieel ernstige bijwerkingen zijn PML en inductie van tumorgroei. Echter, het risico op deze ernstige bijwerkingen wordt ingeschat als laag.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

'sGravendijkwal 230
Rotterdam 3015 CE
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

'sGravendijkwal 230
Rotterdam 3015 CE
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)

- PEM/PSN met hoge titer (≥ 400) anti-Hu antistoffen
- Progressieve neurologische symptomen gedefinieerd als toename neurologische uitval gedurende de afgelopen 4 weken
- Score mRS ≥ 2
- Absolute CD4+ celgetal $\geq 400 \times 10^9$ cellen per liter
- Patienten van 18 jaar of ouder
- Patienten die antitumor therapie (zullen) ontvangen mogen participeren

- Patienten die schriftelijk informed consent hebben gegeven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patienten die weigeren een lumbaal punctie te ondergaan
- Bekende overgevoeligheid voor natalizumab of een van de toevoegingen
- Progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML)
- Immuun gecompromitteerde patiënten (patiënten die immunosuppressieve medicatie anders dan een korte steroid kuur (<2 weken) gebruiken)
- Leverenzymen (ASAT, ALAT, gamma-GT, Alk. fosfatase) meer dan 5x de bovenlimiet van normal
- Chronische HBV infectie (positieve HBsAg)
- Nierfalen (GFR kleiner dan 30 ml/min)
- Actieve infectie, waarvoor antibiotica zijn geïndiceerd
- Actieve virale infectie waarvoor antivirale medicatie is geïndiceerd.
- Bekende huidige zwangerschap of borstvoeding gevend (N.B. vrouwen in de geslachtsrijpe leeftijd dienen adequate contraceptieve maatregelen te nemen)
- Geen voorgeschiedenis van actief melanoom in de afgelopen 5 jaar; geen voorgeschiedenis van T cel lymfoom of van primair centraal zenuwstelsel lymfoom

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:	15-04-2016
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2016
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

ID: 28171
Bron: Nationaal Trial Register
Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2014-000675-13-NL
CCMO	NL48712.078.14

Register

OMON

ID

NL-OMON28171