

Sirolimus voor de behandeling van ernstige intestinale polyposis bij patiënten met familiale adenomateuze polyposis (FAP); een pilot studie

Gepubliceerd: 16-12-2015 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het doel van deze pilotstudie is het onderzoeken van het effect van sirolimus op intestinale adenomen bij patiënten met FAP en het beoordelen van de veiligheid van deze behandeling.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Benigne neoplasmata maag-darmstelsel
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47156

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Sirolimus en FAP

Aandoening

- Benigne neoplasmata maag-darmstelsel

Synoniemen aandoening

Familiaire adenomateuze polyposis, familiale darmpoliepen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Pfizer, Studiemedicatie wordt gratis geleverd door Pfizer. De overige kosten zijn voor de investigator.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Familiaire adenomateuze polyposis, Sirolimus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Grootte van 5 gemarkeerde poliepen bij 5 patiënten met FAP met een ernstige intestinale polyposis
- Veiligheid van de behandeling (adverse events, labafwijkingen, lichamelijk onderzoek)

Secundaire uitkomstmaten

- Aantal poliepen
- 'Global polyp burden'
- Histologie (tubulaire, tubulovilleuze of villeuze histologie en mate van dysplasie)
- Patient gerapporteerde kwaliteit van leven mbv vragenlijsten
- Celproliferatie in gezond en adenomateus intestinaal weefsel
- Immunohistochemie van mTOR targets (zoals as eEF2 kinase, phospho-S6) in gezond en adenomateus intestinaal weefsel

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Als gevolg van de aanwezigheid van vele colorectale poliepen, ontwikkelen bijna alle patiënten met FAP colorectaal carcinoom rond de leeftijd van 39 jaar indien onbehandeld. Daarom wordt een profylactische colectomie geadviseerd. Na de operatie zullen alsnog adenomen ontstaan in de pouch of het rectum. Recent hebben studies aangetoond dat de mTOR-remmer sirolimus leidt tot groeistaking en differentiatie van intestinale tumorcellen en zelfs kan zorgen voor

regressie van poliepen. Sirolimus wordt vooralsnog alleen gebruikt als immunomodulator bij patiënten met een status na niertransplantatie en is nooit eerder onderzocht bij patiënten met FAP. Onze hypothese is dat sirolimus kan leiden tot een regressie van intestinale poliepen bij patiënten met FAP.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze pilotstudie is het onderzoeken van het effect van sirolimus op intestinale adenomen bij patiënten met FAP en het beoordelen van de veiligheid van deze behandeling.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve fase II pilot studie die plaats zal vinden in het Academisch Medisch Centrum (AMC). Vijf patiënten met FAP zullen worden uitgenodigd om deel te nemen. De totale studieduur is 6 maanden. Bij baseline en na 6 maanden zullen alle geïncludeerde patiënten een rectosigmoidoscopie ondergaan. Veiligheid zal worden gecontroleerd middels labonderzoek, lichamelijk onderzoek en maandelijkse telefonische contacten. Sirolimus dalspiegels zullen regelmatig worden gemeten en indien nodig worden dosisaanpassingen gemaakt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten krijgen sirolimus voor de studieduur van 6 maanden, waarbij een streef dalspiegel van 5-8ng/ml wordt gehanteerd.

Inschatting van belasting en risico

Bij baseline en bij 3 maandelijkse visites zullen een anamnese en lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd, evenals labbepalingen en afname van kwaliteit van leven vragenlijsten. Dalspiegelbepalingen van sirolimus worden gemeten op dag 7 en wekelijks totdat de therapeutische range is bereikt, waarna de volgende bepaling plaatsvindt op maand 3 en 6. Maandelijks telefonisch contact zal plaatsvinden. Rectosigmoidoscopieën zullen worden gedaan bij baseline en op maand 6. Voor deze studie worden patiënten geïncludeerd met ernstige intestinale polyposis, aangezien er voor hen een indicatie is voor invasieve chirurgie op korte termijn en er geen minder invasieve alternatieve therapie beschikbaar is.

Het gebruik van sirolimus kan leiden tot verschillende bijwerkingen. Door een regelmatig telefonisch contact, labonderzoek, lichamelijk onderzoek en dalspiegelmetingen kunnen wij deze bijwerkingen tijdig opsporen en zo nodig behandelen of vervolgen. Door de relatief korte studieduur en de lage dosering van sirolimus verwachten we dat de kans op bijwerkingen minimaal is.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
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)

- ≥ 18 jaar
- Een genetisch bewezen APC mutatie
- Klassiek FAP fenotype (100-1000 colorectale adenomen)
- Subtotale colectomie met ileorectale anastomose (IRA) of een ileo-anale pouch anastomose
- Ernstige rectale of pouch polyposis, gedefinieerd als >25 poliepen die compleet verwijderd zouden kunnen worden (InSiGHT 2011 Staging System score van 3)
- Vruchtbare patiënten moeten een effectieve anticonceptie methode gebruiken gedurende

de studieperiode en tot 12 weken na studiedeelname

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Niet in staat informed consent te geven
- Deelname in een andere interventionele klinische trial
- Personen die zwanger zijn of borstvoeding geven
- In verleden bestraald in bekkengebied
- Een invasieve maligniteit in de afgelopen 5 jaar
- Personen die HIV positief zijn
- Personen met ernstige systemische infecties, nu of binnen 2 weken voor deelname
- Personen met ernstige restrictieve of obstructieve longaandoeningen
- Longembolie of diepe veneuze trombose in voorgeschiedenis
- Grote chirurgische ingreep binnen 2 weken van start deelname of een geplande operatie tijdens de studieperiode
- Actieve post-operatieve complicatie
- Hypersensitiviteit voor sirolimus of hulpstoffen of vergelijkbare geneesmiddelen
- Regelmatig gebruik van NSAID
- Gebruik van andere op FAP gerichte medicatie
- Gebruik van systemische anticoagulantia
- Comedicatie die interactie kan hebben met sirolimus: Ciclosporine, IL-2-receptorantistoffen, Calcineurine inhibitors, HMG-CoA-reductase inhibitors, fibraten, CYP3A4-inhibitors (zoals ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromycine, claritromycine, troleandomycine, verapamil, diltiazem, erytromycine, ritonavir, indinavir, boceprevir, telaprevir, nicardipine, bromocriptine, cimetidine, danazol), CYP3A4-inductoren (zoals rifampicine, rifabutine, St. Janskruid, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne), ACE-inhibitors, cisapride, metoclopramide), Pgp inhibitors
- Gebruik van grapefruit sap
- Levende vaccins
- Significante hepatologische labafwijkingen
- Significante hematologische labafwijkingen
- Verhoogd serum cholesterol of triglyceriden
- Verhoogd glucose
- Electrolytafwijkingen
- GFR < 40 mL/min/1.73m²
- Urine proteïne creatinine ratio (UPr/Cr) > of gelijk aan 0.5

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	03-10-2017
Aantal proefpersonen:	5
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:	16-12-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	27-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2015-005527-12-NL
CCMO	NL55868.018.15