

Het preventieve effect van Lithium op adenoomvorming in patiënten met Familiaal Adenomateus Polyposis (FAP) syndroom: een pilot studie

Gepubliceerd: 05-04-2022 Laatste bijgewerkt: 06-04-2024

Het doel van deze studie is om het effect van lage dosering Lithium te onderzoeken op stamceldynamiek, het aantal en grootte van de poliepen en het beoordelen van de veiligheid van deze behandeling in FAP patiënten.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51473

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Lithium in FAP

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

Familiaire adenomateuze polyposis, familiale darmpoliepen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amsterdam UMC

Overige ondersteuning: KWF beurs

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Familiale adenomateuze polyposis, Lithium

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- De grootte van de clone wordt gekwantificeerd als het percentage van de cryptomvang dat positief is voor NOTUM (in parten van acht, 1:8 tot 8:8).

Wanneer een hele crypte positief is voor NOTUM (8 parten, 8:8), is deze crypte gefixeerd (crypt fixatie).

Secundaire uitkomstmaten

- Verschil in aantal en grootte van poliepen tussen baseline en einde van de studie.

- Door de patient gerapporteerde bijwerkingen van Lithium met behulp van een Lithium bijwerkingen vragenlijst (als te zien in bijlage2 van protocol).

- Veiligheid van de behandeling (adverse events, lichamelijk onderzoek en labafwijkingen).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Familiaal adenomateus polyposis (FAP) syndroom is gekarakteriseerd door de ontstaan van 100-1000 poliepen in het colon en het rectum. Indien deze niet behandeld worden, hebben deze patienten een kans van ongeveer 100% op het krijgen van colorectaal kanker op een jonge leeftijd. Om die reden ondergaan deze patiënten op een jonge leeftijd profylactische chirurgie (colectomie). Echter, zelfs na deze invasieve chirurgie ontstaan er nog steeds adenomen in het overgebleven rectum of ileoanale pouch. Dit vraagt voor verdere endoscopische surveillance. In een recente studie in muismodellen, is er een

chemopreventief effect van Lithium gezien op de verspreiding van Apc gemuteerde cellen binnenin de crypten van normaal intestinaal mucosa. Dit suggereert dat poliepformatie voorkomen kan worden. Lithium wordt gebruikt als behandeling voor patiënten met bipolaire stoornissen maar is tot nu nog nooit onderzocht in patiënten met FAP met als doel het aantal poliepen te reduceren. Wij stellen de hypothese dat Lithium de verspreiding van APC gemuteerde cellen binnenin de crypt van normaal intestinaal mucosa kan reduceren wat mogelijk kan leiden tot een vermindering van het aantal poliepen in patiënten met FAP.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is om het effect van lage dosering Lithium te onderzoeken op stamceldynamiek, het aantal en grootte van de poliepen en het beoordelen van de veiligheid van deze behandeling in FAP patiënten.

Onderzoeksopzet

Een prospectieve fase II, single arm pilot studie welke plaats zal nemen in het Amsterdam universitair medisch centrum (AMC), met een duur van totaal 18 maanden. Het studiemedicijn zal toegediend worden tussen maand 6 en 12.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten zullen behandeld worden met Lithium middels een orale dosis van 300mg per dag gedurende 6 maanden, waarbij een bloedspiegel van Lithium tussen de 0,2-0,4mmol/L wordt bereikt.

Inschatting van belasting en risico

Lichamelijk onderzoek en een endoscopie met het nemen van bipten wordt uitgevoerd op baseline en iedere 6 maanden (vier keer in totaal). Labbepalingen worden gedaan op baseline en iedere 2 maanden gedurende de behandeling met Lithium. Patiënten zullen telefonisch worden geïnterviewd iedere drie maanden en maandelijks gedurende Lithiumbehandeling. Lithium bijwerkingenvragenlijsten worden afgenomen op baseline en 22 dagen en 3 maanden na start van de behandeling. Bloedspiegel van Lithium wordt bepaald op dag 12 en dag 22 na start van de studiemedicatie (in maand 6). Wanneer de therapeutisch spiegel bereikt is, zullen de bloedpiegels elke maand worden getest. De meest relevante bijwerkingen die mogelijk kunnen optreden zijn polyurie, hyperparathyreoïdie en hypothyreoïdie. De meeste bijwerkingen zijn dosisafhankelijk en zullen regelmatig worden gecontroleerd. Patiënten met FAP kunnen mogelijk baat hebben bij een chemopreventieve therapie zoals Lithium om invasieve operaties uit te stellen of zelfs te vermijden.

Contactpersonen

Publiek

Amsterdam UMC

meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Amsterdam UMC

meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- man of vrouw tussen de leeftijd van 18 en 35 jaar
- bevestigde kiembaanmutatie in het APC gen
- Positieve familieanamnese voor klassieke FAP fenotype (>100 Colorectale adenomen)
- volledig colon, met een minimum van 50 poliepen
- patient is bevoegd en wilsbekwaam voor het geven van informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- deelname in een andere klinische interventiestudie; observationele trials worden geaccepteerd
- het gebruik van lithium voorafgaand aan de studie
- zwangerschap, het geven van borstvoeding of het niet gebruiken van anticonceptie
- geen normaal intestinaal mucosa voor het nemen van normaal weefsel biopsie
- patiënten die een indicatie hebben voor een colectomie binnen de komende 2 jaar
- bekende verminderde nierfunctie, gedefinieerd als een GFR onder de 60 ml/min
- bekende ernstige cardiale stoornis
- bekende ernstige hersenschade
- hypothyreoïdie
- hyponatriëmie, gedefinieerd als een natrium onder de 130mmol/L
- positieve familieanamnese voor het brugada syndroom
- het gebruik van comedicaatie waarvan bekend is dat deze een interactie aangaat met Lithium
- regulier NSAID gebruik (gedefinieerd als meer dan 2 keer per week voor 4 aansluitende weken) binnen de afgelopen 3 maanden voor baseline.
- het gebruik van immunosuppressiva of anti-inflammatoire medicijnen in de afgelopen 3 maanden voor deelname aan de studie
- het gebruik van elke andere FAP-medicatie in de afgelopen 3 maanden voor deelname aan de studie (het gebruik van alternatieve supplementen zoals kurkuma of visolie moet genoemd worden in de vragenlijst)

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 01-06-2022
Aantal proefpersonen: 12
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-04-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 19-04-2022
Soort: Eerste indiening
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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2022-000240-30-NL

NL80308.018.22