

Behandeling van ectopische mineralisatie in pseudoxanthoma elasticum.

Gepubliceerd: 06-05-2015 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Het primaire doel van de studie is om de effectiviteit van behandeling met etidronaat op arteriële calcificaties in de arterie femoralis vast te stellen met behulp van een Natrium Fluoride-18 (Na¹⁸F) PET/CT scan. Secundaire doelen zijn het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hart- en vaataandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41676

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TEMP-studie.

Aandoening

- Hart- en vaataandoeningen, congenitaal
- Netvlies-, vaatvlies- en glasvochtbloedingen en vaataandoeningen
- Vaataandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Pseudoxanthoma elasticum

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Innovatiefonds Zorgverzekeraars; Vrienden UMC Utrecht; Oogvereniging.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: etidroninezuur, pseudoxanthoma elasticum, vaatverkalking

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veranderingen in botmetabolisme in de wand van de femoraal arterie vasgesteld middels een Natrium Fluoride-18 (Na¹⁸F) PET/CT scan.

Secundaire uitkomstmaten

- Veranderingen in kalkscores in perifere arterien
- Veranderingen in botmetabolisme in de wand van andere arteriën vastgesteld middels een Natrium Fluoride-18 (Na¹⁸F) PET/CT scan.
- Oogheelkundige veranderingen
- Dermatologische veranderingen
- Veranderingen in vaatstijfheid
- Veranderingen in serum calcium en serum fosfaat
- Veranderingen in pyrofosfaat
- Veranderingen in botdichtheid

Additioneel:

- Veranderingen in MRI brein laesies, vascular brain flow, pulsatiliteit en hersenweefsel perfusie op MRI brein
- Veranderingen in cognitieve functie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pseudoxanthoma elasticum (PXE) is een zeldzame autosomaal recessieve bindweefselstoornis, die met name de huid, ogen en het vasculaire systeem beïnvloedt en gepaard gaat met een aanzienlijke morbiditeit en occasionele mortaliteit. PXE wordt veroorzaakt door een ABCC6 mutatie die leidt tot mineralisatie van de elastische vezels in de huid, de membraan van Bruch in de retina en de vaatwand. Afgenomen pyrofosfaat spiegels zijn gerelateerd aan zowel ABCC6 mutaties als aan het optreden van ectopische mineralisatie. Bij diermodellen is behandeling met pyrofosfaat en pyrofosfaat analogen als bisfosfonaten effectief gebleven in het remmen van de mineralisatie. Studies in patiënten met generalized arterial calcification of infancy (GACI), een mineralisatie stoornis genotypisch en fenotypisch gelijkend op PXE suggereren dat behandeling met bisfosfonaten effectief is om arteriële calcificaties af te laten afnemen en dat behandeling met bisfosfonaten met een grotere overleving gepaard gaat. Bij patiënten zonder PXE is aangetoond dat behandeling met bisfosfonaten effectief is in behandeling van vasculaire calcificaties. Verder wordt bij patiënten met macula degeneratie gezien dat behandeling met bisfosfonaten zorgt voor afname van de choroidale neovascularisaties. Gebaseerd op deze positieve bevindingen, loopt er op dit moment een trial bij patiënten met Arterial Calcifications due to Deficiency in SD73 (ACDC), een aanverwante ziekte waarbij ook calcificaties in de tunica media optreden. Bisfosfonaten zijn dus een potentieel effectieve behandeling bij patiënten met PXE. De effectiviteit van de behandeling is reeds aangetoond in diermodellen. De volgende stap is om de effectiviteit van behandeling met bisfosfonaten bij PXE patiënten in een trial te evalueren.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van de studie is om de effectiviteit van behandeling met etidronaat op arteriële calcificaties in de arterie femoralis vast te stellen met behulp van een Natrium Fluoride-18 (Na18F) PET/CT scan. Secundaire doelen zijn het vaststellen van effectiviteit op botmetabolisme in andere arteries, oogheelkundige veranderingen, dermatologische veranderingen, veranderingen in vaatstijfheid, veranderingen in botdichtheid, veranderingen in kwaliteit van leven, en veranderingen in serum calcium en fosfaat. Ook is een secundaire uitkomst het effect op breinlaesies, flow, pulsatileit en perfusie in de hersenen en cognitieve functie.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd placebo-gecontroleerde trial

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er vindt een randomisatie plaats waarbij patiënten worden ingedeeld in de placebogroep of de etidronaat groep (20 mg/kg gedurende 2 weken en vervolgens 10 weken niet).

Inschatting van belasting en risico

Elke participant zal gedurende dit onderzoek minstens 5 maal een bezoek brengen aan het UMC Utrecht gedurende de 12 maanden die de studie loopt. Er zullen Na18F PET/CT scans gemaakt worden op baseline en na 12 maanden. Daarnaast zal na 6 maanden een conventionele CT-scan gemaakt worden. Het gehele studieprotocol brengt een stralingsbelasting van ongeveer 13,6 mSv met zich mee. Dit zou theoretisch gezien een het lifetime risico op kanker kunnen verhogen. Gedurende de studie zullen elke 3 maanden controlevisites plaatsvinden voor oogheeskundige evaluatie (M0, M3, M6, M9, M12), non-invasieve evaluatie van vaatstijfheid (M0, M12), labonderzoeken (M0, M3, M6, M9, M12), en een kwaliteit van leven vragenlijst (M0, M12). Additioneel zullen optioneel een MRI brein met contrast en cognitieve testen (M0, M12) gemaakt worden. Twaalf maanden behandeling met etidronaat brengt een potentieel gezondheidsrisico met zich mee (geschat als medium risico). Hoewel behandeling met etidronaat in PXE-patienten veelbelovend is, kunnen we zolang de effectiviteit van deze behandeling niet bewezen is, niet garanderen dat onderzoeksdeelnemers individuele winst kunnen bereiken. Echter de verwachting is dat deze studie het begin van een nieuwe veelbelovende behandeling voor een nu nog onbehandelbare ziekte kan opleveren door gebruik te maken van een medicijn met een goed veiligheidsprofiel.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
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)

1. Patiënten moeten boven de 18 jaar zijn
2. Patiënten moeten voldoen aan de revised diagnostic criteria voor PXE zoals voorgesteld in het artikel van Plomp et al.
3. Er moet bewijs van vasculaire calcificaties zijn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Participanten die het informed consent formulier niet kunnen of willen tekenen
2. Ernstige nierinsufficiëntie eGFR berekend volgens CKD-EPI < 30 ml/min/1.73m²
3. Slokdarmafwijkingen interfererend met passage van het medicijn, als een slokdarmstenose
4. Osetomalacie
5. Chronische diarree > 1 maand
6. Bekende overgevoeligheid voor etidronaat
7. Zwangerschap, lactatieperiode, of intentie om binnen 3 jaar zwanger te worden
8. Elke andere medische of sociale conditie die naar mening van de onderzoeker de participant blootstelt aan een te groot risico op schade of op foutieve interpretatie van de data.
9. Gebruik van bisfosfonaten tot 5 jaar geleden
10. Hypocalciemie ($< 2,10$ mmol/l en geïoniseerd calcium < 1.15 mmol/l) of vit D deficiëntie (< 35 nmol/L), na correctie hiervan is een patiënt opnieuw geschikt om deel te nemen zo lang aan de inclusiecriteria wordt voldaan.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	13-10-2015
Aantal proefpersonen:	74
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-05-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 27089

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2013-005620-41-NL
CCMO	NL47602.041.15
OMON	NL-OMON27089