

Een vergelijkend fase 2 onderzoek waarbij het effect van het gebruik van triheptanoin wordt geëvalueerd, een anaplerotische therapie van de ziekte van Huntington

Gepubliceerd: 07-08-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Het doel van de TRIHEP 3 studie is het testen van de effectiviteit van triheptanoin op de stofwisseling in de hersenen bij een groter aantal patiënten, en te onderzoeken of het corrigeren van het energietekort het volumeverlies van bepaalde...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Neurologische aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43815

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TRIHEP 3 in HD

Aandoening

- Neurologische aandoeningen, congenitaal
- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

neurodegeneratieve bewegingsstoornis, Ziekte van Huntington

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: The French National Institute of Health and Medical Research (Inserm)

Overige ondersteuning: Inserm

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Anaplerotisch, Triheptanoin, Ziekte van Huntington

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- a. Een toename in de index van hersenenergie herstel (gemeten met 31P-MRS), na 3 maanden
- b. Een afname in snelheid van caudate atrofie (gemeten met volumetrische MRI), na 6 maanden

Secundaire uitkomstmaten

- a. Blijvend herstel van hersenenergie metabolisme (gemeten met behulp van 31P-MRS)
- b. Afname in snelheid van caudate atrofie (gemeten met volumetrische MRI)
- c. Verbeterde diffusiviteit en/of vezel integriteit (gemeten met DWI)
- d. Verbetering motorsiche functies gemeten met UHDRS en TFC
- e. Cognitieve functies gemeten met behulp van neuropsychologische testbatterij
- f. Psychiatrische symptomen gemeten met PBA-S
- g. Globale invloed op het dagelijks leven gemeten met behulp van kwalitatieve onderzoeks methoden (SF-36 wordt gebruikt).
- h. Veiligheid wordt geevalueerd op basis van adverse events en veranderingen in labuitslagen en lichamelijk onderzoek/vital signs
- i. Lange termijn verdraagzaamheid aan de hand van klinische onderzoeken en

meldingen van de patiënt

j. Veranderingen in hersenenergie profiel worden in verband gebracht met volumetrische metingen en klinische scores

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Huntington (HD) is een autosomaal dominante ziekte die gekenmerkt wordt door bewegings-, gedrags- en neuropsychiatrische stoornissen. De klinische symptomen van HD openbaren zich meestal op volwassen leeftijd en op dit moment is het niet mogelijk de ziekte te genezen. De enige bestaande behandeling goedgekeurd voor gebruik bij HD is Tetrabenazine, welke de ongewilde bewegingen (chorea) behandelt. Er is nog geen behandeling waarvan is bewezen dat deze het beloop van de ziekte kan vertragen of corrigeren. Longitudinaal beeldvormend onderzoek heeft aangetoond dat caudate atrofie de eerste verandering is in het ziekteproces. Dit blijkt tevens een betrouwbaardere indicator van het ziekte beloop dan elke andere bestaande klinische maat. Andere studies hebben laten zien dat energietekort een cruciale rol speelt in de pathogenese van HD. Met name gewichtsverlies werd in verband gebracht met afname in vertakte aminozuur ketens in het plasma, bij individuen waarvan de ziekte zich nog niet had gemanifesteerd en die op een calorierijk dieet zaten. Dit suggereert de activering van compensatie mechanismen om energie substraten aan de Krebs cyclus te leveren.

De volgende studies met als doel het energie metabolisme in HD te verbeteren zijn tot op heden uitgevoerd:

TRIHEP 1 toonde de veiligheid en korte-termijn metabole correctie in de spieren bij gebruik van triheptanoin aan. Triheptanoin is een anaplerotische verbinding die de Krebs cyclus van substraten voorziet. Met behulp van de 31-fosfor magnetische resonantie spectroscopie (31P-MRS), werd de inorganische fosfaat/fosfokreatinine (Pi/PCr) ratio geïdentificeerd als uitkomstmaat van de metabole stoornis in de hersenen bij HD patiënten (PROMH 1).

PROMH 2 bevestigde de aanwezigheid van een abnormaal energetisch profiel bij HD patiënten (i.e. abnormale Pi/PCr ratio tijdens hersenactiviteit, stabiele Pi/PCr ratio na verloop van tijd).

TRIHEP 2 onderzocht het voordeel van triheptanoin op het metabole profiel van de hersenen met behulp van 31P-MRS. Na één maand van behandeling met triheptanoin herstelde de Pi/PCr ratio tijdens hersenactiviteit naar een normaal niveau bij HD patiënten.

TRIHEP 3 is een multi-center, gerandomiseerd, dubbel-blind gecontroleerd fase 2

onderzoek, waarbij 100 HD patiënten in een vroeg stadium worden geïncludeerd. Patiënten krijgen of triheptanoin of placebo gedurende 6 maanden, gevolgd door een 6 maanden durende open-label behandeling met triheptanoin. Deze open-label fase kan met 1 jaar worden verlengd, mocht de deelnemer willen doorgaan met het gebruik van de triheptanoin olie. De verwachte effectiviteit van triheptanoin zal worden gemeten door middel van 31P-MRS om het energie metabolisme te bepalen, het volume van de nucleus caudatus, en verscheidene klinische uitkomstmaten.

Doel van het onderzoek

Het doel van de TRIHEP 3 studie is het testen van de effectiviteit van triheptanoin op de stofwisseling in de hersenen bij een groter aantal patiënten, en te onderzoeken of het corrigeren van het energietekort het volumeverlies van bepaalde hersengebieden, die in het bijzonder worden aangetast bij de Ziekte van Huntington, kan verbeteren.

Primaire doel: evaluatie van de effectiviteit van triheptanoin door (i) verhogen van de korte termijn energie reactie in het metabole profiel van de hersenen bij HD patiënten in een vroeg stadium, zoals vastgelegd met behulp van 31-P MRS (na 3 maanden behandeling met triheptanoin), en (ii) vertragen van de caudate atrofie bij HD patiënten in een vroeg stadium gemeten met volumetrische magnetische resonantie beeldvorming (MRI), na 6 maanden behandeling met triheptanoin.

Secundaire doelen zijn:

- Bevestigen van lange-termijn klinische- en biologische verdraagzaamheid van triheptanoin bij HD patiënten (na 6 maanden en 1 jaar behandeling met triheptanoin).
- Afname van caudate atrofie na 1 jaar behandeling met triheptanoin.
- Beoordelen van het klinische voordeel van triheptanoin op motorische functies van HD patiënten, waarbij gebruik wordt gemaakt van de Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) en de Total Functional Capacity (TFC).
- Beoordelen van het klinische voordeel van triheptanoin op cognitieve functies en psychiatrische symptomen van HD patiënten, waarbij gebruik wordt gemaakt van scores op de neuropsychologische testbatterij en de PBA-S
- Het effect van triheptanoin op het dagelijks leven beoordelen met behulp van korte video's die worden opgenomen na afloop van de gerandomiseerde fase en een vragenlijst (SF-36).
- De veiligheid van triheptanoin wordt geëvalueerd aan de hand van adverse events en veranderingen in labuitslagen en/of lichamelijk onderzoek/vitale functies.
- De lange-termijn tolerantie van triheptanoin wordt bepaald door klinische onderzoeken tijdens de onderzoeksdagen en door de rapportage van deelnemers tijdens telefonisch contact/huisbezoeken.
- Kijken naar correlaties tussen volumetrische maten (beeldvorming), energie

profielen in de hersenen, en klinische scores, voor- en na behandeling.

Onderzoeksopzet

Het TRIHEP 3 is een vergelijkend, gerandomiseerd, dubbel-blind, gecontroleerd fase 2 onderzoek en zal worden uitgevoerd in 2 centra: Parijs (Frankrijk) en Leiden (Nederland). In totaal zullen 100 patiënten met de Ziekte van Huntington in een vroeg stadium worden geïncludeerd.

De helft van de deelnemers zal de eerste 6 maanden een behandeling met triheptanoin krijgen, gerandomiseerd en zonder medeweten van de onderzoekers. De andere helft krijgt een olie (placebo) die qua kleur, geur en consistentie lijkt op triheptanoin. De placebo bevat geen werkzaam bestanddeel. In dit stadium weet de patiënt, noch de arts, welke behandeling wordt gegeven. Na de eerste 6 maanden gaan alle deelnemers over naar een tweede fase van het onderzoek. In deze fase krijgen alle deelnemers een behandeling met triheptanoin gedurende de 6 daaropvolgende maanden. Elke deelnemer zal in totaal maximaal 2 jaar aan het onderzoek meedoen.

Na afloop van de open label fase is er de mogelijkheid de triheptanoin olie te blijven gebruiken voor een periode van 1 jaar. Gedurende dit jaar zullen er wederom regelmatig bezoeken aan het LUMC plaatsvinden. Deelnemers die willen deelnemen aan deze extensie fase van het onderzoek zullen een nieuw informed consent moeten ondertekenen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met triheptanoin of placebo (1g/kg) gedurende de eerste 6 maanden, waarbij triheptanoin/placebo 4 keer per dag wordt ingenomen (toegevoegd aan de maaltijd). De daaropvolgende 6 maanden krijgen alle deelnemers een behandeling met triheptanoin. Extensie fase: open-label behandeling met triheptanoin

Inschatting van belasting en risico

Risico's: de bijwerkingen die gerelateerd zijn aan de inname van triheptanoin zijn zeldzaam en treden voornamelijk op in de vorm van spijsverteringsstoornissen (misselijkheid, versnelling van de spijsvertering, gewichtstoename bij hoge dosering). Het gebruik van triheptanoin door zwangere vrouwen kan de ongeboren vrucht benadelen.

Belasting:

Zes bezoeken gedurende 1 jaar aan het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Het screeningsbezoek duurt ongeveer 2 uur en alle andere bezoeken duren ongeveer een halve dag. Tussen de ziekenhuisbezoeken door zal een verpleegkundige 8 keer bij de patiënt thuis langskomen. Daarnaast wordt er ook regelmatig telefonisch contact opgenomen met de patiënt door de diëtist en/of

de medewerkers van het onderzoek.

De onderzoeksprocedures die plaats vinden zijn:

Bloedafname (5x)

Urinemonster (13x)

Zwangerschapstest (6x)

Consult met diëtist (6x)

MRI (4x)

Algemeen medisch en neurologisch onderzoek (5x)

Vragenlijsten en neuropsychologische tests (3x)

Gedragsevaluatie (5x)

Na afloop van het eerste jaar is het mogelijk dat deelnemers doorgaan in een open-label extensie fase van de studie. Zij zullen hiervoor een nieuw informed consent moeten ondertekenen. Deze extensie fase heeft een duur van 1 jaar, waarin 3 bezoeken aan het LUMC zullen plaatsvinden.

De volgende onderzoeksprocedures zullen tijdens deze bezoeken plaatsvinden:

Bloedafname (3x)

Urine monster (3x)

Zwangerschapstest, indien van toepassing (3x)

Consult diëtist (3x)

MRI onderzoek (1x)

Algemeen medisch en neurologisch onderzoek (3x)

Gedragsevaluatie (1x)

Vragenlijsten en neuropsychologische tests (1x)

Contactpersonen

Publiek

The French National Institute of Health and Medical Research (Inserm)

Rue de Tolbiac 101
Paris Cedex 13 75654
FR

Wetenschappelijk

The French National Institute of Health and Medical Research (Inserm)

Rue de Tolbiac 101
Paris Cedex 13 75654
FR

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)

- positieve genetische test met CAG herhalingslengte * 39 in HTT gen
- Tenminste 18 jaar oud
- handtekening van geïnformeerde toestemming / getekend informed consent
- UHDRS score tussen 5 en 40
- mogelijkheid om MRI scan te ondergaan

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- overgevoeligheid voor triheptanoin of voor 1 van de hulpstoffen
- bijkomende psychiatrische of neurologische kwaal
- zware hoofd verwonding
- deelname aan een andere therapeutische studie (3 maanden exclusie periode)
- vrouwen in de vruchtbare leeftijd die niet twee doeltreffende anticonceptiemiddelen gebruiken tijdens de volledige duur van het onderzoek
- mannen die geen doeltreffend anticonceptiemiddel gebruiken als voorbehoedsmiddel gedurende de volledige duur van het onderzoek.
- zwangerschap of borstvoedinggevend
- niet in staat zijn de informatie van het protocol te begrijpen
- volwassen persoon onder gerechtelijk toezicht of niet in staat toestemming te geven
- behandeling met tetrabenazine, lipaseremmers of natriumvalproaat

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:	30-12-2015
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	triheptanoin
Generieke naam:	triheptanoin

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2015
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-02-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-12-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-02-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-03-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-11-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-11-2018
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:

METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2014-005112-42-NL
CCMO	NL53528.058.15