

Protonpompremer voor de remming van secundaire hemochromatose bij erfelijke anemie, een fase III placebo gecontroleerde cross-over klinische trial.

Gepubliceerd: 08-02-2018 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

Primaire doel: aantonen dat PPIs in vergelijking met placebo een effectieve behandeling zijn voor secundaire hemochromatose in een relatief groot aantal patiënten met erfelijke anemie en milde ijzerstapeling. Secundaire doelen:- vaststellen van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Hematologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48585

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PPI in de behandeling van secundaire hemochromatose.

Aandoening

- Hematologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Hemochromatose, ijzerstapeling.

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Beurs ZonMW Goed Gebruik Geneesmiddelen; aanvullende beurs

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Anemie, Hemochromatose, IJzer, Proton pomp remmer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de verandering van de LIC ten opzichte van de uitgangswaarde na 1 jaar behandeling, vastgesteld middels MRI na 1 jaar behandeling met esomeprazol, vergeleken met de verandering van de LIC na 1 jaar behandeling met placebo. De LIC wordt weergegeven in miligram ijzer per gram drooggewicht (mg Fe/g dw) na data analyse van de T2* en T1 beelden van de MRI.

Secundaire uitkomstmaten

1. Verdraagzaamheid van esomeprazol: de incidentie van bijwerkingen zal elke 3 maanden gemonitord worden tijdens de studie afspraken. Bepaling van vitamine B12, zink en magnesium vindt jaarlijks plaats. Rapportage van luchtweginfecties.
2. Kwaliteit van leven: EQ5D formulieren, tijdsinterval 3 maanden.
3. De maatschappelijke kosten. Er zal een prospectieve kosten-effectiviteits analyse worden gemaakt. IMCQ en iPCQ vragenlijsten, tijdsinterval 3 maanden.
4. Veranderingen in markers ijzermetabolisme:
 - a. Plasma hepcidine T0.
 - b. Serum ferritine T0, T12, T23.
5. Therapietrouw.
 - a. Plasma gastrine T0, T6, T12, T18, T24.
 - b. Tellen van de resterende capsules.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De belangrijkste oorzaak van levensjaren met anemie in West-Europa is erfelijke anemie. Ijzerstapeling is de belangrijkste oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met erfelijke anemiën zonder chronische transfusie regimes. Dit wordt veroorzaakt door een toegenomen opname van ijzer via het maag-darmkanaal. Ijzerstapeling bij erfelijke anemieën is een groeiend probleem, de implicaties worden ernstig onderschat. Veel van deze patiënten worden behandeld met ijzer chelatoren, als deferasirox (de meest gebruikte ijzerchelator), middelen met ernstige bijwerkingen. Veel patiënten ervaren maag-darmbezwaren, maar ook de zeldzamere ernstigere bijwerkingen waaronder lever- en nierfalen worden gezien. Hier bovenop komen de hoge kosten van deze middelen en verlies aan kwaliteit van leven. De kosten in 2014 worden geschat op 5 miljoen euro voor de voorgeschreven recepten in Nederland. Ijzer opname wordt geremd door remming van de zuurproductie in de maag. Observationele studies suggereren dat PPIs (protonpompremmers) de ijzer absorptie verminderen. In een recente randomized controlled trial bij erfelijke hemochromatose reduceerde het gebruik van PPIs de noodzaak tot flebotomieën. Deze resultaten kunnen niet volledig geëxtrapoleerd worden naar de erfelijke anemieën, maar geven wel belangrijke aanwijzingen voor effectiviteit bij de groep patiënten met erfelijke anemie en daarbij secundaire hemosiderose. Een veiliger alternatief voor de ijzerchelatoren maakt het mogelijk om eerder in het beloop van ijzerstapeling in te grijpen. Ook voor armere gebieden op de wereld, met relatief hoge incidenties van de erfelijke anemieën waar ijzerchelatoren veelal niet beschikbaar zijn, vormen PPIs een goedkoper alternatief.

Doel van het onderzoek

Primaire doel: aantonen dat PPIs in vergelijking met placebo een effectieve behandeling zijn voor secundaire hemochromatose in een relatief groot aantal patiënten met erfelijke anemie en milde ijzerstapeling.

Secundaire doelen:

- vaststellen van veiligheid en bijwerkingen van de behandeling met esomeprazol
- beoordelen van kwaliteit van lever gedurende behandeling met esomeprazol in vergelijking met behandeling met placebo
- kosten-effectiviteit van de interventie evalueren
- vaststellen verandering in de ijzermarkers tijdens behandeling met placebo of esomeprazol gedurende 1 jaar
- vaststellen van de noodzaak tot chelatie therapie na 1 jaar behandeling met

placebo of esomeprazol

- beoordelen van therapie trouw in een de dagelijkse praktijk

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde, placebo gecontroleerde trial met een cross-over design.

Onderzoeksproduct en/of interventie

12 maanden behandeling met esomeprazol 40mg tweemaal daags, 12 maanden behandeling met een placebo tweemaal daags.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn geen extra bezoeken op de polikliniek, of extra invasieve/belastende onderzoeken (venapunctie, MRI) noodzakelijk. Er zal extra bloed worden afgenomen voor een gastrine en hepcidine bepaling. Iedere 3 maanden zullen 3 vragenlijsten worden ingevuld met betrekking tot kwaliteit van leven en kosteneffectiviteit. De belasting van de patiënt beoordelen wij derhalve minimaal bovenop het standaard behandelprotocol, naast de dagelijkse inname van twee capsules.

Veiligheid van de behandeling met esomeprazol is één van de belangrijkste uitkomstmaten van de studie. Tijdens de trial worden bijwerkingen gemonitord tijdens de polikliniekbezoeken. Extra visites of contactmomenten zullen besproken worden als noodzakelijk geacht bij een adverse event. Speciale aandacht wordt besteed aan de interactie met andere medicamenten als aangegeven in paragraaf 12.1h van het METC protocol.

Onze mening is dat de potentiële baat van esomeprazol in de behandeling van ijzerstapeling zwaarder weegt dan de mogelijke risico's van de studiebehandeling. De huidige, enige behandeling voor ijzerstapeling is ijzer chelatie. Ijzerchelatoren kennen potentieel toxische effecten en ernstige bijwerkingen. Esomeprazol wordt gezien als een middel met een uitstekend veiligheidsprofiel. Wij beoordelen derhalve de mogelijke risico's van de deelnemende patiënten als acceptabel.

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)

- o Diagnose erfelijke anemie: hemoglobinopathie (incl sikkel cel ziekte, beta-thalassemie), sideroblastische anemie, congenitale dyserythropoietische anemie of een erythrocyten enzym deficiëntie.
- o Hemoglobine voor inclusie in de studie < 7.0 mmol/L
- o Klinisch stabiele en relevante ijzerstapeling, gedefinieerd als onderstaande (één van criteria):
 - LIC tussen 3-15 mg Fe/g zonder gebruik van ijzerchelatie therapie in de 2 maanden voor inclusie in de studie.
 - OF LIC tussen 3-15 mg Fe/g met stabiele chelatie therapie (deferasirox, deferoxamine, of deferiprone) met stabiele dosering in afgelopen 2 maanden en geen verwachte reductie of verhoging van de dosis in komende 2 jaar.
- o Ouder dan 18 jaar en in staat tot tekenen van informed consent.
- o Minder dan 10 bloedtransfusies (eenheden) in afgelopen 12 maanden.
- o Verwacht minder dan 4 bloedtransfusies in de komende 12 maanden.
- o Geen splenectomie in afgelopen 24 maanden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- o Zwangerschap.
- o Lever cirrose.
- o Hartfalen.
- o Ernstige cardiale ijzerstapeling, gedefinieerd als een MRI T2* < 20ms.
- o Ernstige ijzerstapeling in de lever, gedefinieerd als een MRI LIC > 15mg Fe/g dw.
- o Verwachte slechte therapietrouw.
- o Al behandeling met PPI voor start studie en geen mogelijkheid om te staken door persoonlijke of medische redenen.
- o Patiënten die flebotomieën ondergaan voor ijzerstapeling.
- o Actueel maagulcus, gastro-intestinaal bloedverlies of andere vormen van bloedverlies.
- o Contra-indicatie voor esomeprazol gebruik.
- o Gelijktijdig gebruik van clopidogrel.
- o Contra-indicatie voor MRI.
- o Meer dan 4 zakken bloed tijdens 1 van de behandelperiodes van 12 maanden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	14-03-2018
Aantal proefpersonen:	28
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Esomeprazol
Generieke naam:	Esomeprazol
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2019
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: 25811

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2017-003777-34-NL
CCMO	NL63198.041.17

Resultaten

Einddatum onderzoek:	12-04-2021
Datum resultaten gemeld:	06-12-2021
Totaal aantal deelnemers:	30

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900