

Het bestuderen van de veiligheid en verdraagzaamheid van Trimetazidine bij patiënten met amyotrofische laterale sclerose (ALS): De MetFlex studie.; Een onderzoeker-geïnitieerd en opgezette, multicenter, internationale, open-label, fase 2a studie om de veiligheid en tolerantie van trimetazidine te bepalen voor de behandeling van mensen met amyotrofische laterale sclerose/motor neuron ziekte (ALS/MND)

Gepubliceerd: 08-04-2021 Laatste bijgewerkt: 13-06-2024

Bepalen van:- veiligheid en tolerantie van trimetazidine bij patiënten met amyotrofische laterale sclerose (ALS)- de verandering van de oxidatieve stress eiwitten in patiënten met ALS nadat ze gestart zijn met trimetazidine.- de verandering van het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Neuromusculaire aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52162

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MetFlex

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

amyotrofische laterale sclerose (ALS), motor neuron ziekte (MND)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: University of Queensland

Overige ondersteuning: FightMND

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Amyotrofische laterale sclerose, Energieverbruik, Metabolisme, Trimetazidine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat is de veiligheid en tolerantie van trimetazidine bij patiënten met ALS.

Daarnaast is de verandering in oxidatieve stress eiwitten vanaf baseline een primaire uitkomstmaat.

De veiligheid en tolerantie van trimetazidine in patiënten met ALS zal bestudeerd worden door het zorgvuldig rapporteren van adverse events (AE's). Daarnaast zal er gedurende de looptijd van de studie plaatsvinden: grondig uitvragen van mogelijk aanwezigheid van klinische symptomen, uitvoeren van een lichamelijk en neurologisch onderzoek, onderzoek van de vitale parameters en zal er bloed worden afgenomen om de vitale organen te controleren.

De oxidatieve stress eiwitten/markers worden via plasma en/of serum bepaald via LC-MS/MS (liquid chromatography-mass spectrometry/mass-spectrometry).

Secundaire uitkomstmaten

- Verandering in baseline rustmetabolisme (REE) na start van inname van trimetazidine. Dit wordt gemeten aan de hand van de voorspelde en daadwerkelijke gemeten rustmetabolisme.
- Farmacodynamische eigenschappen van de oxidatieve stress eiwitten/markers (IL-6, MDA en 8-OHdG) na start inname van trimetazidine.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Amyotrofische laterale sclerose (ALS) valt onder de groep motor neuron ziekten (MND). 10% van de diagnoses ALS is geclassificeerd als de 'familiaire' variant en 90% als de 'sporadische' variant. ALS is een ernstige aandoening waarvoor momenteel geen behandeling bestaat. ALS veroorzaakt progressieve spierzwakte en heet een gemiddelde overlevingsduur van 3 tot 5 jaar, waarbij er grote spreiding te zien is. Tevens is het klinisch beeld heel heterogeen. De prevalentie van ALS in Nederland is 1600 personen per jaar. Een beter begrip van de ziekte, zowel in het verloop als in de onderliggende pathologie, is van groot belang om nieuwe therapieën te ontwikkelen.

Op dit moment is Riluzole het enige medicijn wat enig effect heeft laten zien op het ziektebeloop. Echter, dit effect is klein.

Onderliggende pathologie bij ALS zou gevonden kunnen worden in een fout in de energiehuishouding. In diermodellen van ALS zijn meerdere metabolische veranderingen geassocieerd met het ziekteverloop, waaronder een verlaagde vetmassa, gestoorde glycogeen- en vetopslag en veranderingen in de lipiden metabolisme. Uit eerdere studies is gebleken dat een verhoogd rustmetabolisme is geassocieerd met een slechtere prognose in patiënten met ALS.

Het behouden van een optimale energie huishouding en de lichaamssamenstelling is afhankelijk van de balans tussen de energie intake en het rustmetabolisme.

In gezonde mensen is er een balans tussen de voedingsinname en het rustmetabolisme, maar ook tussen met het metabolisme tijdens lichamelijk activiteit. Indien meer energie nodig is, worden de energie reserves van het lichaam aangesproken.

Bij ALS is gebleken dat er een disbalans optreedt in het evenwicht tussen energie inname en energie verbruik. Dit kwam in de jaren '80 voor het eerst aan het licht, waarbij er een toename te zien is van het aantal wetenschappelijke onderzoeken naar dit onderwerp. Al deze studies laten zien dat een deel van de patiënten met ALS een hypermetabole status hebben, waardoor er meer energieverbruik is dan energie inname, terwijl dit eerder wel in balans was. Echter, ALS gaat gepaard met spieratrofie, waar veel bestaande formules ten aanzien van het metabolisme geen rekening mee houden. In 2017 hebben wij laten zien dat het rustmetabolisme bij patiënten met ALS voornamelijk afhankelijk is van de vetvrije massa. Hierdoor is de prevalentie van de hypermetabole status in patiënten met ALS overschat.

In 2018 werd voor het eerst een case-control studie gepubliceerd waarbij het veranderde rustmetabolisme wordt gecorrigeerd voor de vetvrije massa. Dit is de enige studie die in overweging neemt dat de spiermassa een factor kan zijn in het ontstaan van een hypermetabole status. Deze studie liet zien dat een hypermetabolisme (metabole index (MI) van $>120\%$, waarbij MI het gemeten rustmetabolisme is als percentage van het voorspelde rustmetabolisme) vaker voorkomt bij mensen met ALS dan bij leeftijd en geslacht gemaakte controle personen. Daarnaast liet deze studie zien dat de ALS patiënten met een hypermetabolisme een sneller progressief beloop hebben van de ziekte dan de ALS patiënten die normometabool zijn en ook een verhoogd risico hebben om eerder te overlijden. Tevens waren metabole eiwitten verhoogd die een cruciale rol spelen bij het controleren van de energie balans.

Al deze data/gegevens geven aan dat het hypermetabolisme een belangrijke factor is bij patiënten met ALS. Om die reden is het een potentiële therapeutische target in patiënten met ALS met als hypothese dat het het ziektebeloop vertraagt en de prognose van deze patiëntengroep verbetert. Deze studie zal eerst kijken naar de veiligheid van het gebruik van het medicijn trimetazidine en het effect van dit middel op bepaalde oxidatieve stress-eiwitten (IL-6, MDA en 8-OHdG). Tevens wordt gekeken naar het effect van trimetazidine op het metabolisme om een potentiële fase 3 studie te kunnen onderbouwen.

Doel van het onderzoek

Bepalen van:

- veiligheid en tolerantie van trimetazidine bij patiënten met amyotrofische laterale sclerose (ALS)
- de verandering van de oxidatieve stress eiwitten in patiënten met ALS nadat ze gestart zijn met trimetazidine.
- de verandering van het rustmetabolisme in patiënten met ALS nadat ze gestart zijn met trimetazidine
- de farmacodynamische eigenschappen van trimetazidine op de oxidatieve stress eiwitten in patiënten met ALS.
- de associaties tussen het effect van trimetazidine op de oxidatieve stress eiwitten en de hypermetabole status in patiënten met ALS.
- de associaties tussen het effect van trimetazidine op de oxidatieve stress eiwitten in relatie tot klinische gegevens die ziekteprogressie meten (bijv.

ALSFRS-R en SVC) in patiënten met ALS.

Deze studie zal meer inzicht geven in de pathofysiologie van ALS en de rol hierbij van een hypermetabole status. Tevens zal het een (vroegtijdig) resultaat laten zien van trimetazidine op het metabolisme. Dit kan dan vervolgens gebruikt worden om een fase 3 studie te onderbouwen en te starten om verder onderzoek te doen naar de prognose/ziekte progressie van patiënten met ALS en het effect van trimetazidine hierop.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een single-arm, fase 2a open-label studie. In totaal worden 20 patiënten met ALS geïnccludeerd over twee verschillende ziekenhuizen: Royal Brisbane & Women's Hospital (Brisbane, Australië) en in het Universitair Medisch Centrum te Utrecht (Nederland). Beide centra zullen ieder 18 deelnemers includeren. Alle deelnemers zullen trimetazidine 35 mg (mga) krijgen. Dit medicijn is in tablet vorm en zal twee keer per dag ingenomen moeten worden. Er is geen randomisatie en er wordt niet geblindeerd.

Voor elke deelnemer duurt de studie ca. 20 weken (140 dagen). Dit bestaat uit:

- Een 4-weken (28 dagen) durende screeningsperiode, waarbij de oxidatieve stress eiwitten worden afgenomen, gescreend worden op verscheidene chronische aandoeningen (HIV, hepatitis B en C) en waarbij gekeken wordt of er sprake is van een verhoogde metabole index (gedefinieerd als $\geq 110\%$).
- Hierna start een periode van 12 weken (84 dagen) waarbij de deelnemer het studiemedicijn (trimetazidine) zal gebruiken. Deelnemers komen iedere 6 weken naar het studieteam toe. Gedurende deze bezoeken aan het studieteam zal er bloed worden afgenomen, de ALSFRS-R vragenlijst, een longfunctietest (SVC) en zal het rustmetabolisme opnieuw gemeten worden. Bij de weken 3 en 9 is er telefonisch contact om informatie te verzamelen ten aanzien van adverse events, de ALSFRS-R score zal worden bepaald. Tevens wordt dan besproken hoe het medicijn verdragen wordt en of er andere medicijnen gestart/gestopt zijn.
- Hierna start een 4 weken (28 dagen) durende 'wash-out' periode. Deze periode wordt afgesloten met een bezoek aan het studieteam of opnieuw data te verzamelen ten aanzien van: status rustmetabolisme, AE's, SAE's, ALSFRS-R score, longfunctie (SVC), bloedafname. Ook nu wordt besproken hoe de huidige medische situatie is, of er veranderingen zijn opgetreden en of er andere medicijnen zijn gestart/gestopt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trimetazidine is een middel met anti-ischemische werking en wordt gegeven aan patiënten met coronair lijden, als angina pectoris. Trimetazidine heeft niet laten zien dat het effect uitoefent op de flow door de coronair arteriën, op de hartcontractie, op de bloeddruk en op het hartritme. Verder oefent het ook geen vasodilaterende eigenschappen en ook geen negatieve effecten op de contractiekracht van het hart in zowel rust als bij inspanning. Trimetazidine is beschikbaar in tabletten van 20 mg (directe afgifte) en in tabletten van

35mg (mga, gereguleerde afgifte). De 20mg tabletten worden geacht drie keer per dag in te nemen en de 35 mg tabletten twee keer per dag. Trimetazidine mga tabletten worden snel geabsorbeerd vanuit het darmkanaal. Voorgaand onderzoek heeft laten zien dat trimetazidine veilig is en een goede tolerantie heeft over de lange termijn bij patiënten met chronisch hartfalen. Van belang voor dit onderzoek is dat trimetazidine ook heeft laten zien dat het het rustmetabolisme verlaagt in patiënten met chronisch hartfalen. Daarnaast werd er een daling gezien van oxidatieve stress eiwitten/markers die vrijkwamen bij de afbraak van bepaalde lipiden (melondialdehyde (MDA) en 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG). Ook werd er een daling gezien van de pro-inflammatoire cytokinen/adipokinen (IL-6). Deze oxidatieve stress eiwitten en pro-inflammatoire eiwitten zijn juist verhoogd aanwezig in patiënten met ALS en geven mogelijk een slechtere prognose. Trimetazidine kan op die reden een positief effect hebben op de ziekte progressie van patiënten met ALS.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers worden gevraagd 5 keer in 20 weken naar het UMC Utrecht te komen voor hun veiligheid en voor onderzoek naar trimetazidine. Elk bezoek zal in de ochtend zijn, nadat de deelnemers vanaf de voorgaande avond om 22 uur nuchter is gebleven. Bij aankomst zal het rustmetabolisme en de lichaamssamenstelling gemeten worden. Dit gebeurt met non-invasieve meetmethode, respectievelijk: de calorimetrie en de BodPod meting. Bloed wordt afgenomen via een vene in de linker- of rechterarm. De risico's hiervan zijn minimaal.

Alle deelnemers krijgen trimetazidine 35 mg (mga, met gereguleerde afgifte) tweemaal per dag 1 tablet. Trimetazidine is door de European Medicines Agency (EMA) goedgekeurd met angina pectoris als indicatie. Het zal nu de eerste keer onderzocht worden hoe het middel verdragen wordt door patiënten met ALS. Het farmacologisch werkingsmechanisme en de bijwerkingen zijn bekend in mensen. Het merendeel van de bijwerkingen is mild en de deelnemers zullen hier instructies over ontvangen. Aangezien ALS een fatale, ongeneeslijke ziekte is, weegt het risico op tegen de voordelen. Dit, aangezien trimetazidine het rustmetabolisme kan verlagen en derhalve mogelijk de prognose van hypermetabole patiënten met ALS kan verbeteren.

Contactpersonen

Publiek

University of Queensland

Cnr Cooper and College Roads, Building 75
St. Lucia 4072
AU

Wetenschappelijk

University of Queensland

Cnr Cooper and College Roads, Building 75
St. Lucia 4072
AU

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)

- Leeftijd tussen de 18 en 75 jaar oud
- Getekend informed consent formulier voorafgaand aan de start van enige studie procedure.
- Gediagnosticeerd met familiale of sporadische ALS, gedefinieerd volgens de El Escorial criteria: possible, probable, probable laboratory supported en definite ALS.
- Relatief TRICALS risico profiel/score tussen de -6.0 en -2.0 (hier valt 75% van de patiënten met ALS in).
- Gebruik van Riluzole is toegestaan, mits dit minstens 30 dagen voorafgaand aan de baseline visit in stabiele dosering is gebruikt OF geen gebruik van Riluzole voor minstens 30 dagen voorafgaand aan baseline visit.
- In staat zijn om tabletten door te slikken.
- In staat zijn om in een maximale hoek van 35 graden plat te liggen voor 30 minuten zonder respiratoire ondersteuning.
- In staat zijn om informed consent te geven (beoordeeld door de onderzoeker) en aan de daarbij behorende verplichtingen te voldoen die de deelnemer aangaat door het informed consent te tekenen.
- Vrouwen moeten niet zwanger kunnen raken ten tijde van de studie (dat wil zeggen: post-menopauzaal, chirurgisch gesteriliseerd of ze dienen goede

effectieve anticonceptieve therapie te gebruiken).

- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten op moment van screening en baseline een negatieve zwangerschapstest hebben.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Voorgeschiedenis van, of een huidige diagnose als diabetes mellitus of een andere medische aandoening die van invloed is op het metabole rust metabolisme/REE (als ziekte van Hashimoto, hartaandoeningen).
- Een onderliggende ziekte, als: de ziekte van Parkinson or parkinsonisme, tremor of restless-leg syndrome.
- Aanwezigheid van nierfunctiestoornis(sen) bij de screening visit. Dit is gedefinieerd als een creatinine klaring van <50 mL/min (Cockcroft-Gault), gebaseerd op de cystatine C waarde.
- Gebruik van tracheostomy of non-invasieve beademing (NIV) voor > 22 uur per dag.
- Gebruik van of aanwezigheid van therapieën die een contra-indicatie zijn voor de studiemedicatie:
Allergie voor één of meer van de bestanddelen van het onderzoeksproduct.
Gebruik van medicatie tegen hypertensie
- Aanwezigheid van een maligniteit
- Aanwezigheid van een neuromusculaire ziekte, anders dan ALS.
- Aanwezigheid van een medische aandoening die kan leiden tot neuropathie
- Zwangerschap of het geven van borstvoeding
- Vrijheidsbeperking, opgelegd door de rechterlijke macht.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-10-2021
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Trimetazidine
Generieke naam:	Vastarel

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2023
Soort:	Amendement

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
Ander register	ACTRN12620000945921p
EudraCT	EUCTR2020-005018-17-NL
CCMO	NL75615.041.20