

Het afremmen van systemische verkalkingen bij jonge patiënten met pseudoxanthoma elasticum.

Gepubliceerd: 16-12-2021 Laatste bijgewerkt: 09-11-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512133-33-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair eindpunt.Onderzoeken van het effect van 24 maanden behandeling met etidronaat de hoeveelheid arteriele calcificatie in...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Netvlies-, vaatvlies- en glasvochtbloedingen en vaataandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54216

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TEMP-PREVENT

Aandoening

- Netvlies-, vaatvlies- en glasvochtbloedingen en vaataandoeningen
- Epidermale en dermale aandoeningen
- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

Grönblad-Strandberg syndroom, Pseudoxantoma elasticum

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: via diverse stichtingen en fondsen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ectopische verkalkingen, Etidronaat, Pseudoxanthoma elasticum, Therapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verkalkingen in slagaders in de benen en siphons gemeten op low dose CT scans.

Secundaire uitkomstmaten

Onderzoeken van het effect 24 maanden behandeling met etidronaat op:

- Functionele oogmetingen, zoals gezichtsscherpte, contrastgevoeligheid
- Reflectiviteit van Bruch's membraan gemeten met SD-OCT.
- Structurele oogafwijkingen op fundusfoto's, infrarood en autofluorescence, en OCT angiografie.
- Intracraniële pulsatiliteitsindex op MRI.
- Elastine degradatie van de huid in biopsie.
- Inorganisch pyrophosfaat en desmosine.
- Vaatmetingen (dikte van de intima van de halslagader, polsgolf snelheid, enkel-arm index, 6 minuten looptest, WELCH vragenlijst).
- het optreden van cardiovasculaire events: beroerte, TIA, hartinfarct of dood als gevolg van een cardiovasculair event).
- kwaliteit van leven gemeten met EQ5D
- Uitkomsten van verschillende cognitieve testen.
- Veiligheidsmarkers: plasma calcium, plasma fosfaat, en hoeveelheid anti-VGEF injectie die er nodig waren.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pseudoxanthoma elasticum is een genetische aandoening veroorzaakt door mutaties in het ABCC6 gene. Deze mutaties resulteren in verminderde plasma concentraties van inorganisch pyrofosfaat, een sterke inhibitor van ectopische calcificaties. PXE wordt gekarakteriseerd door een typisch patroon van progressieve degradatie en calcificatie van elastinevezels in de huid, de tunica media van slagaders, en het membraan van Bruch in de retina. Dit resulteert klinisch in huidafwijkingen (pseudoxanthomen), perifeer arterieel vaatlijden, verminderd zicht, maagbloedingen, en beroertes.

De bisfosfonaat etidronaat is een moleculair homoloog van pyrofosfaat, welke hierom de potentie heeft om de lage concentraties van pyrofosfaat die worden gezien in PXE te corrigeren. Etidronaat is al langer dan 40 jaar op de markt, en heeft een uitgebreid bekend veiligheidsprofiel. Gebaseerd op positieve resultaten van dierstudies, studies in genetische aandoeningen gerelateerd aan PXE, en trials in patiënten met nierinsufficiëntie, hebben we recent een dubbelblind, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde klinische trial (RCT) uitgevoerd in PXE patiënten. Deze Treatment of Ectopic Mineralization in PXE (TEMP)-trial (protocol ID: NL47602.041.15) liet zien dat één jaar behandeling met etidronaat veilig was, en dat dit calcificatie remde in de slagaders van zowel de benen als mede van slagaders door het gehele lichaam. Sinds er geen andere systemische behandeling bestaat voor PXE, vestigde deze trial etidronaat als een veelbelovende therapeutische optie.

De TEMP trial focuste met name op het afremmen van klinische manifestaties in patiënten met al manifeste vaatverkalkingen. Of het in de jongere patiëntengroep ook vaatverkalking kan voorkómen is nog niet systematisch uitgezocht.

Het primaire doel van de TEMP-prevent trial is om het effect van etidronaat te onderzoeken op de progressie van calcificatie van in de slagaders in de benen en de hals in een jongere patiënten groep met een minder gecompliceerd beloop van PXE.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512133-33-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair eindpunt.

Onderzoeken van het effect van 24 maanden behandeling met etidronaat de hoeveelheid arteriele calcificatie in de slagaders in de benen en de siphons.

Secundaire eindpunten:

Onderzoeken van het effect 24 maanden behandeling met etidronaat op:

- Functionele oogmetingen, zoals gezichtsscherpte, contrastgevoeligheid
- Reflectiviteit van Bruch's membraan gemeten met SD-OCT.
- Structurele oogafwijkingen op fundusfoto's, infrarood en autofluorescence, en OCT angiografie.
- Intracraniele pulsatiliteitsindex op MRI.
- Elastine degradatie van de huid in biopsie.
- Inorganisch pyrophosfaat en desmosine.
- Vaatmetingen (dikte van de intima van de halslagader, polsgolf snelheid, enkel-arm index, 6 minuten looptest, WELCH vragenlijst).
- het optreden van cardiovasculaire events: beroerte, TIA, hartinfarct of dood als gevolg van een cardiovasculair event).
- kwaliteit van leven en fysiek functioneren gemeten met EQ5D, PROMIS 10, PROMIS PF en USER P.
- Uitkomsten van verschillende cognitieve testen.
- Veiligheidsmarkers: plasma calcium, plasma fosfaat, en hoeveelheid anti-VGEF injectie die er nodig waren.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde, dubbelblind, placebo gecontroleerde klinische trial.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Etidronaat versus placebo.

Inschatting van belasting en risico

Elke participant zal het UMC Utrecht 3 maal bezoeken gedurende deze studie (screening en M0, M12, M24). Dermatologische metingen worden uitgevoerd middels een huidbiopsie (i.e. punch biopsy), en laboratoriumwaarden worden bepaald via een venepunctie. Naast het standaardrisico (hematoom, gevoeligheid en zwelling, doorbloeden, vasovagale reactie, infectie, overgevoeligheid voor anesthesie) is er geen aanvullend risico geassocieerd met deze handelingen. Er wordt twee maal een low dose whole-body CT scan gemaakt, waarvoor de effectieve dosis uit ongeveer 2.84 mSV per persoon bestaat. In theorie kan dit het risico op toekomstige kanker vergroten. De 7Tesla MRI-scanner waar de MRI-beelden mee vervaardigd zullen worden is niet CE-gemarkeerd en wordt alleen gebruikt voor onderzoeksdoeleinden. Er zijn uit eerdere onderzoeken met deze 7Tesla MRI-scanner geen problemen ondervonden. Met inachtneming van het uitgebreid bekende veiligheidsprofiel van etidronaat en onze ervaringen van de TEMP trial, wordt het algehele risico van de TEMP-prevent trial als laag geschat.

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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Om mee te kunnen doen moeten alle participanten van dit onderzoek voldoen aan de volgende criteria:

1. Een leeftijd tussen de 18 en 55 jaar.
2. Aanwezigheid van een definitieve diagnose van PXE volgens de Plomp criteria.

Volgens de Plomp criteria is sprake van definitieve PXE wanneer voldaan wordt aan ten minste twee (of meer) van de volgende criteria, niet uit dezelfde categorie (huid, ogen, genetisch):

1. Huid

- a. Gelige papels en/of plaques op de laterale zijde van de nek en/of de buigzijden van het lichaam.
 - b. Toename van morfologisch veranderde elastine met fragmentatie, klontering, en verkalking van elastische vezels in een huidbiopt.
2. Ogen
- a. Peau d'orange van de retina of
 - b. Één of meer angioïde strepen, elke tenminste even lang als één diameter van de oogzenuwkop. Bij twijfel is fluoresciene of indocyanine groen angiografie nodig ter bevestiging.
3. Genetica
- a. Een pathogene mutatie van beide allelen van het ABCC6 gen of
 - b. Een eerstegraads familielid (ouder, broer, zus, kind) die onafhankelijk voldoet aan de diagnostische criteria voor definitieve PXE.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een potentiële participant die voldoet aan een van de volgende criteria wordt geëxcludeerd uit deze studie:

1. Patiënten die niet in staat zijn om informed consent te tekenen, dan wel patiënten die dit weigeren.
2. Zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven, of vruchtbare vrouwen die binnen 3 jaar een kind willen krijgen.
3. Patiënten met een nierfunctie (estimated glomerular filtration rate, eGFR) van onder de 30 ml/min/1.73m² volgens de CKD-EPI formule.
4. Patiënten met een bekende afwijking van de oesofagus welke mogelijk passage zou kunnen verhinderen van het onderzoeksmiddel (e.g. oesofagusstenose).
5. Patiënten met chronische diarree (>1 maand).
6. Patiënten met osteomalacie.
7. Patiënten met hypocalciëmie (calcium <2.20 mmol/L gecorrigeerd voor albumine)
8. Patiënten met een vitamine D deficiëntie (35 nmol/L).*
9. Patiënten die in de afgelopen 5 jaar behandeld zijn met een bisfosfonaat.
10. Patiënten met een bekende hypersensitiviteit voor etidronaat.
11. Elke andere medische aandoening dan wel aanwezigheid van sociale problematiek die, naar bevinden van de Hoofdonderzoeker, tot gevaar zouden kunnen leiden voor de participant tijdens de studie, of welke een negatieve impact zouden kunnen hebben op de interpretatie van de studie data.

* Na correctie is een patiënt opnieuw geschikt voor participatie, wanneer aan alle inclusie criteria wordt voldaan.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	26-04-2023
Aantal proefpersonen:	76
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Etidronaat
Generieke naam:	Etidronaat

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2023

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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
CTIS	CTIS2024-512133-33-00
EudraCT	EUCTR2021-000434-34-NL
CCMO	NL75350.041.21