

Glibenclamide behandeling voor Cantu syndroom

Gepubliceerd: 18-02-2021 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Het belangrijkste doel van deze proof-of-concept verkennende studie is om te bepalen of een volledig gerandomiseerde gecontroleerde studie om glibenclamide in een groot cohort van CS patiënten te testen gerechtvaardigd en haalbaar is en om de opzet...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54600

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Behandeling voor Cantu syndroom

Aandoening

- Hart- en vaataandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Cantu syndroom, hypertrichotic osteochondrodysplasia

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: behandeling, Cantu syndroom, glibenclamide

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire studieparameter

De primaire uitkomstparameter van de verkennende studie is de gemiddelde verandering in het aantal haarzakjes per cm² in vooraf gedefinieerde lichaamsgebieden met hypertrichose (wang, voorhoofd, arm). Dermascopy-foto's worden gemaakt en geëvalueerd met behulp van een geautomatiseerd systeem (Folliscope of Trichoscan). Het systeem kan het interessegebied lokaliseren, de haren en / of haarzakjes die in dit gebied aanwezig zijn tellen en de dikte, dichtheid en groei meten. Bovendien kunnen resultaten met de tijd worden vergeleken.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire studieparameters:

Secundaire uitkomstparameters zijn onder meer bewijs van veiligheid en werkzaamheid van glibenclamide bij de behandeling van cardiovasculaire, lymfatische, aangezichts- en dermatologische effecten van deze aandoening. Op basis van onze gegevens van natuurhistorische onderzoeken die de in afgelopen 5 jaar zijn verzameld, hebben we een aantal klinische kenmerken geïdentificeerd waarvan we de mogelijke vermindering willen onderzoeken tijdens chronische blootstelling aan glibenclamide.

1. Hypoglycemische gebeurtenissen

De prevalentie van dosisgerelateerde hypoglycemische voorvallen, aangezien dit het meest waarschijnlijke nadelige effect is dat wordt verwacht bij

niet-diabetische patiënten, zal worden gemeten. Patiënten wordt gevraagd hun bloedglucose 4 keer per dag te controleren. Hypoglykemie wordt als volgt gecategoriseerd (EMA 2012): gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie, asymptomatische hypoglykemie, ernstige hypoglykemie, relatieve hypoglykemie.

2. Serum creatinine

Serum creatinine wordt met een constante snelheid geproduceerd, op voorwaarde dat de nierfunctie behouden blijft en zal worden gebruikt als maatstaf voor de glomerulaire filtratiesnelheid en daarom een **indicator van de algehele nierfunctie. Er zullen bloedmonsters worden afgenomen voor creatininemetingen uit serum.

3. Verandering ten opzichte van baseline in cardiovasculaire afwijkingen

Cardiovasculaire afwijkingen worden geëvalueerd door middel van MRI, echocardiografie, 24-uurs hartritmemonitoring en standaard cardiotest.

4. Veranderingen ten opzichte van baseline in zwelling / oedeem in het been

Oedeem zal worden gemeten met de methode van Kuhnke waarbij de beenomtrek met tape wordt gemeten op malleolair niveau en elke 4 cm voor acht beensegmenten.

5. Verandering ten opzichte van baseline in gezichtsafwijkingen

3D-beelden van het gezicht zullen worden gemaakt en geanalyseerd met behulp van dichte oppervlaktemodellering en dichtstbijzijnde gemiddelde classificatie zoals beschreven in Roessler et al. (2020)

6. Veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde van dermatologische afwijkingen

We nemen klinische foto's van lichaamsdelen met hypertrichose, verzamelen haarmonsters en nemen een hoofdhuid / voorhoofdbiopsie zoals beschreven in Ohko

et al. (2020). Patiënttevredenheid met de haargroei en de benodigde scheerfrequentie wordt gemeten door patiënten te vragen een vragenlijst in te vullen, inclusief een Likert-schaal.

7. Verandering ten opzichte van baseline in huidgerelateerde fenotypen

Tijdens een lichamelijk onderzoek maken we klinische foto's van lichaamsdelen die belangrijke huidafwijkingen bij CS onthullen. Klinische beelden worden door specialisten blind beoordeeld om kwalitatieve scores te geven.

8. QOL-vragenlijst

De vragenlijst zal fysieke, sociale en emotionele aspecten van het functioneren en veel voorkomende symptomen van CS en GLB behandeling meten.

9. Veranderingen ten opzichte van baseline in vitale functies

Hartslag, systolische (zittende) en diastolische (staande) bloeddruk worden gemeten aan de hand van vitale functies.

10. Antropometrische metingen.

Bij elk bezoek meten we de lengte, het gewicht en de hoofdmaat.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cantú syndroom (CS) is een zeldzame autosomaal dominante genetische aandoening die meerdere orgaansystemen aantast. Het wordt veroorzaakt door mutaties in gain-of-function in ABCC9 en minder vaak KNCJ8 die coderen voor subeenheden van een ATP-gevoelig kaliumkanaal. Momenteel is er nog geen therapie voor CS-patiënten beschikbaar. Er wordt echter aangenomen dat sulfonylurea, zoals glibenclamide, het overactieve kaliumkanaal dat bij patiënten aanwezig is, zou sluiten. Deze verbindingen worden in de kliniek al met succes gebruikt voor de behandeling van patiënten met diabetes als gevolg van missense-mutaties in ABCC8.

Doel van het onderzoek

Het belangrijkste doel van deze proof-of-concept verkennende studie is om te bepalen of een volledig gerandomiseerde gecontroleerde studie om glibenclamide in een groot cohort van CS patiënten te testen gerechtvaardigd en haalbaar is en om de opzet ervan te optimaliseren. We zijn specifiek van plan de werkzaamheid en veiligheid van glibenclamide bij personen met CS te beoordelen.

Hoofddoel:

Bepalen of het geven van glibenclamide aan CS patiënten hypertrichose efficiënt kan omkeren. Daarom zullen we pre- en post-baseline dermascopie uitvoeren om veranderingen in de hoeveelheid haarzakjes in vooraf gedefinieerde lichaamsgebieden te beoordelen en de dikte, dichtheid en haargroei te meten.

Secundaire doelstellingen:

Secundaire doelstellingen zijn veiligheid, verder bewijs van werkzaamheid en het verzamelen van ervaring en gegevens waarop een cruciale studie kan worden gebaseerd.

1. Hoewel de veiligheid al is gecontroleerd bij gezonde personen, zullen we de veiligheid van glibenclamide bij CS patiënten bepalen. De belangrijkste zorg bij de behandeling van CS patiënten met glibenclamide is dat personen zonder diabetes mogelijk het risico lopen hypoglykemie als bijwerking te ontwikkelen.
2. Om de werkzaamheid van glibenclamide te bepalen bij het omkeren van (i) cardiovasculaire afwijkingen gericht op cardiomegalie, aortadilatatie, kronkeligheid, high-state output en inspanningsintolerantie, (ii) zwelling / oedeem in het been, (iii) kenmerkende gelaatstrekken zoals beschreven in Roessler et al. en (iv) verdere huid- en haargerelateerde afwijkingen geassocieerd met CS.
2. Gegevens verzamelen om berekeningen van de steekproefomvang voor de primaire uitkomstmaten te gebruiken voor gebruik in een toekomstige volledige fase II / III-studie.
3. De behandelingsperiode, geschikte uitkomstmaten en effectgrootte voor toekomstig onderzoek inschatten.

Onderzoeksopzet

We zijn van plan om een **proof-of-concept verkennend klinisch onderzoek in een vroege fase uit te voeren, een open-label, eenarmig, niet-gerandomiseerd, ongecontroleerd interventieonderzoek voor slechts een beperkt aantal Nederlandse patiënten vanwege de algehele zeldzaamheid van CS. Alle deelnemende patiënten krijgen dus glibenclamide en we nemen geen controlegroep op. Nulmetingen zullen worden uitgevoerd vóór aanvang van de behandeling met glibenclamide en patiënten zullen hun eigen controles zijn. De studie duurt 9 maanden. Na baseline-metingen zullen CS patiënten starten met een lage dosis glibenclamide (2,5 mg) en zullen patiënten hun bloedglucose controleren met een gewone glucometer voor hypoglykemie, wat het meest waarschijnlijke nadelige effect is dat wordt verwacht bij niet-diabetische patiënten. Patiënten zullen de eerste 6 maanden maandelijks worden gezien en nog een keer na nog eens 3

maanden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoeksgeneesmiddel glibenclamide, ook wel Glyburide genoemd, is een sulfonylureumderivaat van de tweede generatie dat werkt als een oraal antihyperglykemisch middel dat wordt gebruikt voor de behandeling van niet-insulineafhankelijke diabetes mellitus. Het behoort tot de sulfonylureumklasse van insulinesecretagogen, die een verhoogde insulinesecretie en verlaging van de bloedglucose bevorderen vanwege de remmende werking op in de pancreas tot expressie gebrachte SUR1-afhankelijke KATP-kanaalvormen (ABCC8). Glibenclamide werd bijna 30 jaar geleden door de EMA goedgekeurd voor gebruik bij type II diabetes, is gemakkelijk verkrijgbaar bij apotheken en is niet duur. Het medicijn is verkrijgbaar in tabletten van 5 mg met breukstreep en daarom gemakkelijk te verdelen in twee doses van 2,5 mg. Het is met succes gebruikt voor de langdurige behandeling van diabetes type II bij kinderen en volwassenen. Het wordt over het algemeen goed verdragen en hypoglykemie is de belangrijkste bijwerking. De gebruikelijke startdosering van glibenclamide bij volwassenen met type 2-diabetes is 2,5 mg eenmaal daags. Tijdens de verkennende studie stellen we voor om bij CS-patiënten met een lagere dosis te starten, aangezien ze geen diabetes hebben en daarom het risico lopen hypoglykemie te ontwikkelen. We starten met een inlooperperiode van 2 weken met 1,25 mg eenmaal daags en monitoren nauwlettend op tekenen en symptomen van hypoglykemie en we monitoren de bloedglucose met een continue glucosesensor. Patiënten zullen door een gespecialiseerde verpleegkundige worden geïnstrueerd hoe ze hypoglykemische symptomen kunnen herkennen en hoe ze ermee om moeten gaan in geval van hypoglykemie. Als patiënten hypoglykemie ontwikkelen bij deze dosis, zullen ze van het onderzoek worden uitgesloten. Als ze 1,25 mg per dag goed verdragen, verhogen we de dosis na 2 weken naar 2,5 mg per dag voor nog eens 2 weken.

Inschatting van belasting en risico

De meeste tests, behalve de huidbiopsie en de continue glucosesensor, zijn niet-invasief. Patiënten zullen zorgvuldig worden geïnstrueerd hoe ze hypoglykemie kunnen herkennen en hoe ze ermee om moeten gaan als de bloedglucosespiegel daalt tot $<3,9$ mmol / l. 24-uurs glucoseprofielen worden dagelijks geüpload en geëvalueerd tijdens de inlooperperiode en wekelijks daarna. Daarom zijn we van mening dat hoewel hypoglykemie een ernstige bijwerking is, de 24-uurs glucosemonitoring en de instructies dit risico aanzienlijk zullen verminderen. Andere bijwerkingen die zijn gemeld met Glibenclamide worden gezien bij minder dan 2% van de behandelde patiënten. Gezien de veelbelovende preklinische gegevens, zouden CS-patiënten direct baat kunnen hebben bij de behandeling als glibenclamide CS-gerelateerde kenmerken verbetert.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
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 in aanmerking te komen voor deelname aan deze studie, moet een proefpersoon aan alle volgende criteria voldoen:

1. Bevestigde diagnose van het Cantu-syndroom via moleculair genetische tests, met een mutatie in ABCC9.
2. 16 jaar of ouder.
3. Geen geschiedenis van allergieën voor sulfonamiden of thiaziden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een potentiële proefpersoon die aan een van de volgende criteria voldoet, wordt uitgesloten van deelname aan dit onderzoek:

1. Alle patiënten zonder een moleculair bewezen diagnose van het Cantú-syndroom zijn uitgesloten van deze studie.
2. Patiënten met een voorgeschiedenis van een sulfonamiden- of thiazidenallergie
3. CS-patiënten die door de PI als slechte kandidaten voor de studie worden beschouwd op basis van aanvullende medische zorgen, niet gerelateerd aan CS, waaronder epilepsie, diabetes mellitus, intellectuele achterstand. Voor zover wij weten, zijn er in ons cohort geen gevallen die nu aan bijkomende medische problemen lijden.
4. Zwangere vrouwen.
5. Patiënten met bekende G6PD-deficiëntie.
6. Patiënten met bekende chronische nier- of leverziekte.
7. Patiënten die niet-selectieve bètablokkers gebruiken vanwege een mogelijke interactie met het onderzoeksgeneesmiddel glibenclamide.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 12-01-2023

Aantal proefpersonen: 7

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Glyburide

Generieke naam: Glibenclamide

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-02-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-05-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2019-004651-36-NL
CCMO	NL71289.018.20