

Onderzoek naar behandeling van leer- en gedragsproblemen bij kinderen met Tubereuze Sclerose Complex met RAD001

Gepubliceerd: 02-12-2011 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

Het doel van deze studie is om te bepalen of het cognitieve functioneren van kinderen met TSC verbeterd kan worden door het beïnvloeden van de eiwit pathway die ten grondslag ligt aan TSC met behulp van Everolimus.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39487

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RAPIT

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten

Synoniemen aandoening

Tubereuze sclerose complex (TSC, Ziekte van Bourneville)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Sophia Stichting Wetenschappelijk Onderzoek (SSWO) en Hersenstichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Autisme, Leer- en gedragsproblemen, RAD001/Everolimus, Tubereuze Sclerose Complex

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Cognitieve ontwikkeling, gemeten als IQ.

Secundaire uitkomstmaten

Effect op autisme spectrum stoornis, andere neuropsychologische test

parameters, epilepsie aanvalsfrequentie, EEG afwijkingen en leerproblemen. We

zullen ook kijken naar de tolerantie van Everolimus bij kinderen met TSC.

De MRI laat ons zien of en hoeveel structurele afwijkingen proefpersonen in de

witte en grijze stof van de hersenen hebben. Ook kunnen we zien of deze

afwijkingen minder worden door de Everolimus therapie. Verder onderzoeken we of

de structurele afwijkingen in de hersenen gecorreleerd zijn aan het cognitieve

vermogen van de proefpersoon, en of bij een verbetering van de structurele

afwijkingen ook de cognitieve vermogens verbeteren.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tubereuze sclerose complex (TSC) is een genetische aandoening met een incidentie van 1:6.000-1:10.000. In de hersenen van patiënten met TSC ontstaan typische corticale en subcorticale malformaties, die tubers worden genoemd. Aan deze tubers leent de ziekte zijn naam. De meerderheid van de kinderen met TSC lijdt aan epilepsie (90%). Veel kinderen hebben ook mentale retardatie (IQ <80), autisme, gedragsproblemen en/of leerproblemen. Deze symptomen hebben een negatieve invloed op het leven van de patiënten en hun families.

Preklinische studies in ons laboratorium en in andere laboratoria laten zien dat het muismodel van TSC een goed model voor deze ziekte is. Muizen met een

TSC mutatie hebben epilepsie, leerproblemen en problemen in hun sociale gedrag. Ook is bewezen in deze studies dat de TSC pathway een belangrijke rol speelt in de eiwit afhankelijke fase van synaptische plasticiteit. Verlies van de functie van het TSC gen veroorzaakt verhoogde activiteit van mTOR, en leidt tot deficiënties in de synaptische plasticiteit.

Recente preklinische studies laten zien dat epilepsie, problemen in synaptische plasticiteit en problemen in cognitie verminderd kunnen worden door behandeling met Everolimus, een remmer van mTOR. Klinische trials in volwassen TSC patiënten laten zien dat Everolimus een aantal van de TSC symptomen kan verbeteren, namelijk de niertumoren (angiomyolipomen) en hersentumoren (reuzecel astrocyomen). Een andere studie heeft uitgewezen dat de frequentie van epilepsie aanvallen kan verminderen als behandeld wordt met Everolimus. TSC is een zeldzame maar ernstige aandoening. De onderliggende problemen in de eiwitfunctie kunnen voor een groot deel behandeld worden met Everolimus, een zeer specifiek middel dat al geregistreerd is voor gebruik in mensen. Hierdoor is er een grote kans dat de symptomen bij kinderen met TSC verbeteren door het gebruik van Everolimus.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is om te bepalen of het cognitieve functioneren van kinderen met TSC verbeterd kan worden door het beïnvloeden van de eiwit pathway die ten grondslag ligt aan TSC met behulp van Everolimus.

Onderzoeksopzet

Deze studie is gerandomiseerd, dubbel blind en placebo gecontroleerd. Na het geven van toestemming worden de deelnemers ingedeeld in de Everolimus of de placebo groep, waarna ze 12 maanden behandeld worden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met Everolimus of placebo.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten met TSC die (ernstige) beperkingen hebben op cognitief, sociaal en motorisch gebied, zijn vaak niet in staat om voor zichzelf te zorgen. Veel patiënten hebben dag en nacht zorg nodig en een gedeelte komt in een instelling terecht waar hun leven lang voor hen wordt gezorgd. Voor deze patiënten zou een betere ontwikkeling van hun cognitieve, sociale en motorische vaardigheden kunnen betekenen dat ze (meer) met anderen kunnen communiceren, de wereld om zich heen beter begrijpen en misschien zelfs voor zichzelf kunnen zorgen. Bijwerkingen als een infectie of diarree wegen niet op tegen de verbetering in het functioneren van deze patiënten. Bovendien hebben deze patiënten vaak bijwerkingen van de medicatie die ze gebruiken die nu beschikbaar is, onder

andere anti-epileptica. Ook moeten ze vaak naar het ziekenhuis. Deze ziektelast zou ook verminderd kunnen worden als blijkt dat Everolimus de symptomen van TSC vermindert.

Belasting bestaat uit

- het innemen van de medicatie
 - mogelijke bijwerkingen, we proberen dit tot een minimum te beperken door in geval van bijwerkingen een dosis aanpassing door te voeren. De beschreven bijwerkingen zijn dosis-afhankelijk. Frequent voorkomende bijwerkingen zijn diarree, zweertjes in de mond, acne-achtige huiduitslag. Zeldzame bijwerkingen zijn hoofdpijn, enkeloedeem, verhoogde gevoeligheid voor infecties of verminderde wondgenezing. Ouders/verzorgers krijgen gedetailleerde uitleg over wanneer ze contact op moeten nemen met een arts. Het bijwerkingenniveau van Everolimus is vergelijkbaar met andere medicijnen die deze kinderen vaak krijgen (anti-epileptica, gedrags-beïnvloedende medicatie). Er zijn geen fatale bijwerkingen gerapporteerd bij TSC patienten.
 - tweemaal een EEG (dat is 1 of 2 keer extra boven wat ze anders zouden krijgen)
 - tweemaal een neuropsychologisch onderzoek
 - achtmaal een capillaire bloedafname (vingerprik) voor medicatie-controle.
- Deze kinderen worden routinematig minimaal eenmaal per jaar geprikt.
- tweemaal een MRI (1 of 2 keer meer dan gedurende regulaire follow-up)
 - eventueel narcose voor de MRI, met als mogelijke bijwerking allergie voor het gebruikte narcose middel.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 60
Rotterdam 3015 GJ
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 60
Rotterdam 3015 GJ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Kinderen met een bevestigde diagnose van TSC tussen 4 en 17 jaar oud.

Geschatte IQ <80 en/of speciaal onderwijs en/of autisme spectrum stoornis en/of leerproblemen waarbij gebruik wordt gemaakt van remedial teaching.

Geschreven toestemming van de ouders/verzorgers en van de patiënt als hij/zij lichamelijk en cognitief ouder is dan 12 jaar.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Lever falen.

Operatie binnen 6 weken voor participatie in de studie.

Infectie ten tijde van inclusie.

Allergie voor een van de componenten van de studie medicatie.

Andere ziekten of aandoeningen die de eindpunten kunnen beïnvloeden.

Geschatte cognitieve leeftijd onder 3.5 jaar.

Moeilijk behandelbare epilepsie, met meer dan 1 epileptische aanval per week.

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:	21-11-2012
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Votubia
Generieke naam:	Everolimus
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	16-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2010-019519-39-NL
CCMO	NL38619.078.11