

Schildklierhormoon analoog therapie bij patiënten met ernstige psychomotore retardatie ten gevolge van mutaties in de schildklierhormoon transporter MCT8: de Triac Trial

Gepubliceerd: 20-05-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

1. Het normaliseren van de afwijkende schildklierhormoonwaarden, en daarmee een verbetering van de algemene conditie door behandeling met Triac. 2. Het observeren van veranderingen in cognitieve en/of motorische functies.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Endocriene aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44458

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Triac Trial in MCT8 patiënten

Aandoening

- Endocriene aandoeningen, congenitaal
- Schildklieraandoeningen
- Congenitale en peripartale neurologische aandoeningen

Synoniemen aandoening

Allan-Herndon-Dudley Syndroom, MCT8 patiënt

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: ZonMw

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Allan-herndon-Dudley Syndroom, MCT8, schildklierhormoon analoog, Triac

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1) Serum TSH, T4, vrij T4, T3 e, rT3 en Triac spiegels

Secundaire uitkomstmaten

1) Lichaamsgewicht, bloeddruk en hartfrequentie

2) Perifere schildklierhormoon effector maten: o.a. SHBG en lipiden (lever),
betaCtx en AF (bot) en CK (spier).

3) Motorische functies aan de hand van de Gross Motor Function Measurement

4) Cognitieve functies aan de hand van Bayley Scales of Infant development III
of Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence II

5) Adaptieve functies aan de hand van Vineland adaptive behavior
scale

6) Basal metabolic rate door middel van de Doubly Labeled Water
methode

7) Aantal en aard van de adverse events

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Deze therapeutische studie zal worden uitgevoerd bij patiënten met het

Allan-Herndon-Dudley syndroom (AHDS). AHDS wordt veroorzaakt door een defect MCT8.

MCT8 is een schildklierhormoon transport eiwit, wat cruciaal is voor de opname van schildklierhormoon vanuit het bloed in verschillende weefsels. Wanneer MCT8 niet goed functioneert, resulteert dit in een tekort aan schildklierhormoon (hypothyreoïdie) in weefsels die afhankelijk zijn van MCT8 voor schildklierhormoon opname. De hypothyreoïdie in de hersenen van deze patiënten leidt tot een vertraagde ontwikkeling, hetgeen zich klinisch uit als een ernstige verstandelijke en motorische beperking.

Karakteristiek voor ADHS patiënten is de typische combinatie van schildklierhormoonwaarden: verhoogd T3, verlaagd T4 en een normaal TSH. De verhoogde T3 waarden leiden tot een hyperthyreodie in weefsels waar MCT8 niet belangrijk is voor schildklierhormoon opname. Dit leidt tot een sterk verlaagd lichaamsgewicht, spieratrofie en een verhoogd basaal metabolisme.

Op dit moment bestaat er geen adequate therapie voor deze patiëntengroep. Een T3 analoog dat MCT8 niet nodig heeft om de cel binnen te komen zou een belangrijk deel van deze aandoening kunnen verhelpen. Diverse in vitro en proefdieren studies hebben aangetoond dat Triac een veelbelovend medicijn is.

Door middel van behandeling met Triac kunnen de abnormale serum schildklierhormoon waardes in het bloed van AHDS patiënten worden hersteld en kan Triac de functie overnemen van T3 in de weefsels die afhankelijk zijn van MCT8 voor schildklierhormoon opname. Hiermee worden dus 1) de toxische effecten van de te hoge T3 spiegel bestreden wat ondermeer zal resulteren in een toename in lichaamsgewicht en spiermassa en 2) de lokale schildklierhormoon deficiëntie in weefsels die afhankelijk zijn van MCT8 voor schildklierhormoon opname (deels) opgeheven, wat ondermeer mogelijk gunstige effecten heeft op het neurologische fenotype.

Doel van het onderzoek

1. Het normaliseren van de afwijkende schildklierhormoonwaarden, en daarmee een verbetering van de algemene conditie door behandeling met Triac.
2. Het observeren van veranderingen in cognitieve en/of motorische functies.

Onderzoeksopzet

Prospectieve interventionele cohort studie

Alle geïncludeerde patiënten ontvangen het studie medicament Triac. Er vindt geen randomisatie of blinding plaats. De dosering zal aan de hand van serum schildklierhormoon parameters individueel worden getitreerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tabletten Triac, dagelijks 2-5 doses gedurende 12 maanden.

Inschatting van belasting en risico

De belasting zal bestaan uit ongeveer 10 extra bezoeken aan het ziekenhuis. Bij de controlebezoeken vindt er het gebruikelijke lichamelijk onderzoek en venapunctie plaats. Daarnaast vindt er bij aanvang en einde van de studie een uitgebreide neurocognitieve, cardiologische en metabole evaluatie plaats.

De meeste controles zullen samenvallen met controle afspraken met betrekking tot de reguliere zorg en zullen dus weinig extra belasting vormen voor de patiënt. De meeste onderzoekshandelingen zijn niet invasief en zullen dus als niet tot gering belastend worden ervaren. Het verrichten van een vena punctie is minimaal invasief en kent slechts milde risico's.

Triac is een medicijn waar ervaring is bij patiënten met afwijkende schildklierwaarden. Bijwerkingen van Triac zijn hoofdzakelijk dosis gerelateerd en bestaan uit symptomen van hyperthyreoidie. Overdosering wordt voorkomen door strakke controle van kliniek en schildklierwaarden. De dosis Triac wordt op individuele basis getitreerd.

Gezien het doel van de studie, kan deze niet uitgevoerd worden zonder de inclusie van patiënten met het AHDS.

De voordelen van Triac therapie zijn genoemd in de sectie "Achtergrond van de studie".

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr Molewaterplein 50
Rotterdam 3015 GE
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr Molewaterplein 50
Rotterdam 3015 GE
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

klinisch relevante en door middel van genetisch onderzoek bevestigde mutatie in het MCT8 gen, leidend tot het AHDS

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- ernstige ziekte of recente grote operatieve ingreep (binnen 4 weken) die niet gerelateerd zijn aan AHDS;
- patiënten die deelnemen aan andere RCTs met therapeutische interventies;
- patiënten met een harde contra-indicatie voor Triac behandeling (ernstig hartfalen (NYHA 4), coronair lijden, ernstige hartritmestoornis, galactose intolerantie, Lapp lactose deficiëntie, of glucose-galactose malabsorptie)

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:	15-10-2014
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Téatrois
Generieke naam:	Tiratricol

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-01-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-09-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-03-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-05-2016

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

EudraCT

ID

EUCTR2014-000178-20-NL

Register

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT02060474

NL47771.078.14