

Lage dosis ijzer chelatatie therapie als behandeling van oxidatieve stress bij patiënten met sikkel cel ziekte; de TROS studie

Gepubliceerd: 08-03-2021 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Het doel van de studie is om de effectiviteit en veiligheid van deferasirox als behandeling van oxidatieve stress te testen in volwassenen met sikkelcel ziekte.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Hemoglobinopathieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49517

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TROS studie

Aandoening

- Hemoglobinopathieën

Synoniemen aandoening

Aangeboren bloedziekte, Sikkelcel anemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: SHOW foundations;AMC foundation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: (labiel) ijzer, chelatie therapie, Oxidatieve stress, Sikkel cel ziekte

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het belangrijkste eindpunt van de studie is om de veiligheid en effectiviteit van deferasirox te beoordelen voor deze indicatie.

-De veiligheid zullen we beoordelen aan de hand van de adverse events, anamnese over het medicatie gebruik, het lichamelijk onderzoek en bloed beoordelingen.

Primaire eindpunt voor de effectiviteit:

-Kan deferasirox het sikkelen tegengaan?: beoordeling van point of sickling van rode bloedcellen (PoS)

Secundaire uitkomstmaten

Overige eindpunten voor effectiviteit:

- Het evalueren van erythrocyte degradatie (gemeten middels phosphatidylserine (PS) blootstelling op het buitenmembraan van de erythrocyte en markers van hemolyse, zoals cell vrij heem, lactaat dehydrogenase (LDH) bilirubine, reticulocyten aantal en hemoglobine.

-Hemoglobine S (HbS) % (we verwachten dat dit vermindert)

- Het effect van deferasirox of het niet-transferrine gebonden ijzer en labiel plasma ijzer (NTBI en LPI resp.)

-Oxidative stress gemeten middels 'advanced glycation eind-producten (AGEs)

- Het effect van deferasirox op kwalitatieve eindpunten als vermoeidheid en pijn gemeten middels vragenlijsten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sikkelcel ziekte is een ernstige erfelijke hemoglobinopatie die wordt gekenmerkt door hemolyse, acute pijn aanvallen (crisen) en orgaan schade wat gezamenlijk resulteert in een verkorte levensverwachting. De door hemolyse vrijgekomen verhoogde hoeveelheden cell vrij heem en ijzer zorgen voor een verhoogde productie van reactieve zuurstof radicalen, die oxidatieve stress veroorzaken in de weefsels in het lichaam. Oxidatieve stress wordt gezien als een belangrijke factor in de pathofysiologie van sikkelcel ziekte en vaso-occlusie, leidend tot endotheel dysfunctie en inflammatie en uiteindelijk orgaanschade. In deze studie willen we onderzoeken of we de oxidatieve stress kunnen remmen door een begin product, namelijk vrij ijzer, naar beneden te brengen. Hiermee hopen we ook het point of sickling van rode bloedcellen naar beneden te brengen, waardoor deze cellen dus minder snel een sikkel vorm aannemen.

Doel van het onderzoek

Het doel van de studie is om de effectiviteit en veiligheid van deferasirox als behandeling van oxidatieve stress te testen in volwassenen met sikkelcel ziekte.

Onderzoeksopzet

Open label pilot studie, waarin we 12 patiënten per dosis groep includeren. Gezien de werking van deferasirox als antioxidant wellicht dosis afhankelijk is, beginnen we bij de hoogste dosis van 360mg per dag, waarvan we verwachten dat het genoeg is voor het bewerkstellen van een anti-oxidatief effect, maar niet dusdanig sterk is dat het bijwerkingen als depletie zal geven. Deze dosis gebruiken we als proof of principle. Blijkt het te werken, dat wil zeggen als tenminste 3 van de 12 patiënten uit de eerste groep effect hebben (5% reductie PoS), gaan we door met een dose finding gedeelte. Indien dit effect in het primaire eindpunt niet wordt gezien, zullen we de secundaire en exploratieve eindpunten analyseren.

De dose finding is als volgt opgezet:

Na een washout periode van tenminste 4 weken gaan we verder in een dosering van 180mg. Hiervoor worden de patiënten met effect van de eerdere dosis gevraagd

wederom mee te doen en aangevuld tot een totaal van 12 met nieuwe patiënten. Hierna volgt dezelfde periode van 6 weken behandeling en indien het effect behouden blijft gaan we na een washout nog verder omlaag naar 90mg.

Indien er 4 patiënten of meer bijwerkingen hebben in de vorm van ijzerdepletie, wordt direct over gegaan op een lagere dosering.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Eenmaal daags deferasirox in een maximale dosis van 360 mg voor 6 weken. Afhankelijk van het geobserveerde effect volgen hierna mogelijk nog een periode van 6 weken eenmaal daags 180 mg en hierna 6 weken eenmaal daags 90 mg.

Inschatting van belasting en risico

Alleen volwassenen en wilsbekwame proefpersonen worden geïnccludeerd.

Het risico dat patiënten in deze studie lopen wordt als zeer klein ingeschat. We kennen het medicijn erg goed en weten dat het goed veiligheidsprofiel heeft. Daarnaast zijn veel hogere doseringen gebruikelijk dan wij in deze studie zullen geven. Daarom verwachten we niet de bewerkingen te zien die bij deze hogere doseringen beschreven zijn zoals oa diarree en verminderde nierfunctie, gezien de meeste dosis afhankelijk zijn. Bijwerkingen worden zeer goed in de gaten gehouden bij elk poli bezoek en deels gemeten middels de bloedafnames.

Wel zullen patiënten dagelijks medicatie moeten slikken, naast hun eigen medicatie, voor een periode van minimaal 6 weken. Ook moeten patiënten eens per 2 weken naar de polikliniek komen, waar de anamnese wordt afgenomen, vragenlijsten worden doorgenomen, lichamelijk onderzoek wordt verricht en bloed en urine verzameld worden.

- Elke 2 weken worden de mogelijke positieve en negatieve effecten van de behandeling doorgenomen.
- De vragenlijsten gaan niet over belastende onderwerpen maar gericht op pijn en vermoeidheid. De vragenlijsten worden elke 2 weken ingevuld en zijn zeer kort, waardoor dit 5-10 minuten per keer kost. Patiënten moeten thuis alleen een dagelijkse pijnscore bijhouden. Dit is in enkel seconden in te vullen.
- Het lichamelijk onderzoek is algemeen en niet invasief, wederom gericht op het tijdig herkennen van bijwerkingen.
- De hoeveelheid bloed die afgenomen wordt, geeft bij volwassen patiënten geen klachten. Echter kan de bloedafname zelf wel voor ongemak en een hematoom zorgen.

We zijn van mening dat de ongemakken van deze studie gerechtvaardigd worden door de mogelijke positieve effecten en het vergroten van de kennis omtrent de behandeling en pathofysiologie van sikkelcel ziekte, te meer doordat het

studie medicament reeds uitgebreid bekend is.

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)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Sikkelcel diagnose: HbSS, of HbS β 0-thalassemia genotype
2. Leeftijd 18-65 jaar
3. Bereid en in staat om het toestemmingsformulier voor studie deelname te

ondertekenen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bloedtransfusie in de 4 maanden voorafgaand aan inclusie
2. Reeds gebruik van ijzerchelatie therapie voor hoog ijzer
3. Ferritine waarde $< 50 \mu\text{g/L}$ en/of transferrin saturatie < 0.20
4. LDH $< 300 \text{ U/L}$
5. Zwangerschap of wens tot zwangerschap in de komende 6 maanden
6. verminderde nierfunctie of een eGFR $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (bepaald middels CKD-EPI)
7. Eerdere allergische reactie op basis van behandeling met exjade
8. Bekende somatische of cognitieve aandoening die de therapietrouw tijdens de studie mogelijk verstoren

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	14-07-2021
Aantal proefpersonen:	36
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Exjade

Generieke naam:	deferasirox
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2021
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	EUCTR2020-004995-17-NL
CCMO	NL75073.018.20