

Een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde trial om de effecten van etidronaat op ectopische calcificatie te bestuderen bij de ziekte of het syndroom van Fahr

Gepubliceerd: 18-01-2023 Laatste bijgewerkt: 07-12-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512300-19-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het doel is om te onderzoeken of etidronaat ziekteprogressie kan stoppen of afremmen bij patiënten met de ziekte of het syndroom...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53560

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CALCIFADE trial

Aandoening

- Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen

Synoniemen aandoening

primaire familiale brein calcificatie, ziekte van Fahr

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Hersenstichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: basale ganglia, calcificaties, Fahr, zeldzame ziekten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomst: verandering in cognitief functioneren bij patiënten met de ziekte of het syndroom van Fahr die behandeld zijn met etidronaat of placebo tussen baseline en 12 maanden na baseline.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomsten: verandering in mobiliteit, psychiatrische symptomen, dagelijks functioneren, kwaliteit van leven, en calcificatie in de hersenen bij patiënten met de ziekte of het syndroom van Fahr die behandeld zijn met etidronaat of placebo tussen baseline en 12 maanden na baseline.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Fahr, ook bekend als 'primary familial brain calcification', is een zeldzaam, monogenetische ziekte waarbij patiënten zich presenteren met bilaterale vaat-geassocieerde calcificaties in de basale ganglia zonder dat er andere secundaire oorzaken zijn van de calcificaties in de hersenen. Als er een secundaire oorzaak is gevonden (bijvoorbeeld bij schildklierlijden), wordt de term het syndroom van Fahr gebruikt. De calcificaties zijn zichtbaar op een computed tomography scan. Dominant-erfelijke ziekte van Fahr is geassocieerd met mutaties in vier genen; SLC20A2, XPR1, PDGFB en PDGFRB. Recessief-erfelijke ziekte van Fahr is geassocieerd met mutaties in MYORG and JAM2. Mutaties in de bekende genen zijn aanwezig bij de helft van de patiënten, hetgeen genetische heterogeniteit suggereert waarbij nieuwe genen waarschijnlijk nog ontdekt gaan

worden. De klinische presentatie van de ziekte of het syndroom van Fahr is heterogeen en omvat neuropsychiatrische symptomen (bijvoorbeeld depressie, angst), cognitieve achteruitgang, mobiliteitsstoornissen (bijvoorbeeld Parkinsonisme) en verschillende andere symptomen (bijvoorbeeld migraine, pijn). De symptomen starten op een leeftijd tussen 30 en 50 jaar en zijn (langzaam) progressief. Symptomatische patiënten hebben een verhoogd risico op afhankelijkheid in het dagelijks functioneren en een verlaagde kwaliteit van leven.

Mutaties in verschillende genen die gelinkt zijn aan de ziekte van Fahr zijn gerelateerd aan de calcium/fosfaat homeostasis. Vergelijkbare, monogenetische, zeldzame verkalkingsziekten van de arteriën in andere delen van het lichaam worden ook veroorzaakt door een verstoorde calcium/fosfaat homeostasis. Een tekort aan inorganisch pyrofosfaat (PPI) is het centrale probleem. PPI is de sterkste inhibitor van ectopische calcificaties in het lichaam. Deze ziekten zijn succesvol behandeld met etidronaat, een stabiele analoog van PPI en een bekend bisfosfonaat dat reeds veel voorgeschreven is. Momenteel worden de zeldzame ziekten Pseudoxanthoma Elasticum (PXE), Generalized Arterial Calcification of Infancy (GACI) en Arterial Calcification due to CD73 deficiency (ACDC) succesvol behandeld met deze medicatie. Ziekte-modificerende therapie is op dit moment niet beschikbaar voor patiënten met de ziekte of het syndroom van Fahr. De tijd is nu aangebroken om de effectiviteit van behandeling met etidronaat te onderzoeken bij patiënten met de ziekte of het syndroom van Fahr door middel van een gerandomiseerde en gecontroleerde trial.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512300-19-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het doel is om te onderzoeken of etidronaat ziekteprogressie kan stoppen of afremmen bij patiënten met de ziekte of het syndroom van Fahr.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde trial.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met etidronaat gedurende één jaar (cyclisch 20 mg/kg gedurende 2 weken 'on' en 10 weken 'off') of placebo.

Inschatting van belasting en risico

Elke patiënt zal het UMCU drie keer bezoeken gedurende een studieduur van 13 maanden. Op baseline (twee keer) en na 12 maanden follow-up worden visites gepland voor laboratorium onderzoek, neuropsychologisch onderzoek, en testen

van mobiliteit, neuropsychiatrisch functioneren, dagelijks functioneren, en kwaliteit van leven. Op baseline en na 12 maanden wordt een CT-hersenen verricht. Voor het gehele onderzoeksprotocol is de effectieve dosis ongeveer 4 mSy. Deze straling kan theoretisch een marginale verhoging geven van het levenslange risico op kanker. Na 3 en 6 maanden worden patiënten ingepland voor een telefonisch consult ter evaluatie van de therapietrouw en bijwerkingen. Etidronaat is een bekend en veilig geneesmiddel dat over het algemeen goed verdragen wordt en de bijwerkingen zijn meestal mild. De meest voorkomende bijwerkingen zijn voorbijgaande musculoskeletale pijn en gastrointestinale bijwerkingen zoals dyspepsie. Een zeldzame bijwerking is osteonecrose van de kaak. Patiënten met dentale aandoeningen of bepaald medicijngebruik (chemotherapeutica of anti-inflammatoire medicatie) hebben een hoger risico op deze bijwerking. Om dit risico zo laag mogelijk te houden zal de arts een medicatie review doen en de dentale status onderzoeken voordat behandeling met etidronaat gestart wordt.

Hoewel behandeling met etidronaat voor patiënten met de ziekte of het syndroom van Fahr veelbelovend is, hebben deelnemers geen persoonlijk voordeel van deelname aan het onderzoek totdat de effectiviteit (mogelijk) bewezen wordt middels dit onderzoek. Het onderzoek biedt echter perspectief op een nieuwe, veelbelovende behandeling met een bekend en veilig medicijn voor patiënten met deze aandoening, waarvoor op dit moment geen effectieve therapie beschikbaar is.

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)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Leeftijd van 18 jaar of ouder.
2. Klinische diagnose van ziekte of syndroom van Fahr. Er bestaan nog geen internationaal geaccepteerde diagnostische criteria voor de ziekte of het syndroom van Fahr. Het ziektebeeld wordt voor een belangrijk deel gediagnostiseerd op basis van de klinische presentatie. Voor het huidige onderzoek worden de volgende criteria gebruikt:
 - a. Klinische symptomen overeenkomend met een klinische diagnose van ziekte of syndroom van Fahr.
 - b. Bilaterale calcificaties van de basale ganglia zichtbaar op een CT-scan van het hoofd. Ter uitsluiting van basale ganglia calcificaties door veroudering zal een op CT gebaseerde calcificatie score gebruikt worden die opgesteld is door Nicolas et al. Calcificatie wordt gegradueerd van 0 (geen calcificatie) tot 5 (uitgebreid en confluerend) in specifieke locaties van de hersenen; nucleus lentiformis, nucleus caudatus, thalamus, subcorticale witte stof, cortex, cerebellaire hemisferen, vermis, middenhersenen, pons, en medulla. De totale calcificatie score (variërend van 0 tot 80) wordt verkregen door het optellen van alle lokatie-specifieke punten, waarbij een score hoger dan het leeftijd-specifieke afkappunt duidt op de ziekte van Fahr.

Daarnaast zijn de volgende criteria ondersteunend voor de klinische diagnose van de ziekte van Fahr:

- c. Frequent is de familie anamnese consistent met autosomale dominante erfelijkheid. Een positieve familie anamnese met tenminste één familielid van de eerste of tweede graad met symptomen van de ziekte van Fahr is ondersteunend voor de klinische diagnose de ziekte van Fahr.
- d. De aanwezigheid van een (waarschijnlijk) pathogene mutatie in één van de aan de ziekte van Fahr-gerelateerde genen is ondersteunend voor de klinische diagnose ziekte van Fahr. Mutaties in tot op heden vier bekende genen zijn

geassocieerd met een autosomaal dominant patroon van erfelijkheid: SLC20A2 (OMIM#213600), XPR1 (OMIM#616413), PDGFB (OMIM#615483), en PDGFRB (OMIM#615007). Autosomaal recessief erfelijke ziekte van Fahr is geassocieerd met mutaties in twee genen: MYORG (OMIM#618317) en JAM2 (OMIM#618824).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Niet in staat of niet bereid tot het tekenen van een informed consent.
2. Ernstig nierlijden (geschatte creatinine klaring/eGFR <30 ml/min/1.73m² berekend met de CKD-EPI formule).
3. Contra-indicatie om orale medicatie te gebruiken.
4. Bekende afwijking van de oesophagus die interfereert met de passage van het medicijn.
5. Bekende overgevoeligheid voor etidronaat.
6. Zwangerschap, vrouwen met een actieve zwangerschapswens <1 jaar, of vrouwen die borstvoeding geven ten tijde van inclusie.
7. Elke andere medische of sociale conditie die, naar de mening van de hoofdonderzoeker, een verhoogd risico op schade kan geven voor de proefpersoon gedurende het onderzoek of de interpretatie van de onderzoeksdata negatief kan beïnvloeden.
8. Gebruik van bisfosfonaat gedurende de laatste vijf jaar.
9. Hypocalciëmie (calcium <2,20 mmol/L)*.
10. 25-OH vitamine D deficiëntie <35 nmol/L)*.

*Na correctie van de hypocalciëmie of vitamine D deficiëntie is een deelnemer opnieuw geschikt voor deelname in de CALCIFADE studie, mits de deelnemer voldoet aan de inclusie criteria.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 03-04-2023
Aantal proefpersonen: 98
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: etidronate
Generieke naam: etidronaat

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-01-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-03-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-05-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-06-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-07-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-07-2024
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	CTIS2024-512300-19-00
EudraCT	EUCTR2022-003299-17-NL
CCMO	NL83131.041.22