

Behandeling van Osteogenesis Imperfecta met Parathyroid hormoon en Zoledroninezuur.

Gepubliceerd: 19-11-2020 Laatst bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-519705-36-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het primaire doel zal zijn om te onderzoeken of een behandeling van twee jaar met TPTD, gevolgd door antiresorptiebehandeling...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55540

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TOPaZ

Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
- Bot-, calcium-, magnesium- en fosformetabolismestoornissen
- Botafwijkingen (excl. congenitaal en breuken)

Synoniemen aandoening

broze botten ziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ACCORD

Overige ondersteuning: Eli Lilly, UK National Institute for Health Research

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Osteogenesis Imperfecta, Parathyroid hormone

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fracturen gevalideerd door röntgenfoto of andere vorm van beeldvorming

Secundaire uitkomstmaten

Gevalideerde vragenlijsten:

Vragenlijst beoordeling gezondheid

SF-36

Pittsburgh Sleep Quality Index

EQ-5D

Korte inventarisatie pijn

DNA- en serummonsters

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Osteogenesis imperfecta (OI) is een erfelijke skeletaandoening met een prevalentie van ongeveer 11 op 100.000 die wordt gekenmerkt door een verhoogd risico op fragiliteitsfracturen (1). Deze aandoening wordt in de meeste gevallen veroorzaakt door mutaties van het COL1A1- of COL1A2-gen, wat leidt tot de productie van collageen dat abnormaal is of in mindere mate aanwezig is, hoewel in de afgelopen jaren mutaties in verschillende andere genen zijn geïdentificeerd die kunnen leiden tot hetzelfde klinische fenotype (2).

Het risico op fracturen bij OI ligt in orde van grootte op zijn minst boven dat van patiënten met osteoporose. Getroffen personen lopen gedurende hun hele leven een verhoogd risico op fragiliteitsfracturen maar de periodes waarin men het hoogste risico loopt zijn de kinderjaren en boven de 50 jaar (3). Hoewel getroffen personen tijdens hun leven tientallen of honderden fracturen kunnen oplopen (2-4) is er relatief weinig informatie beschikbaar over het aantal

breuken in prospectieve onderzoeken. Uit onderzoek onder volwassen patiënten met OI dat recentelijk is uitgevoerd in samenwerking met de Brittle Bone Society is gebleken dat 79% van de patiënten in de 5 voorgaande jaren een fractuur heeft gehad, wat gelijk staat aan een jaarlijkse breukratio van zo'n 16%. Dit is in lijn met gegevens van gerandomiseerde en observationele onderzoeken, waarin gemiddeld een jaarlijkse breukratio van 17% wordt gemeld (4-9).

De botmineraaldichtheid (BMD) varieert bij patiënten met OI (10) en het verhoogde risico op breuken wordt zelfs waargenomen bij een normale BMD of osteopenie (3; 4). Uit een cohortonderzoek in Noorwegen werd echter waargenomen dat voor patiënten met BMD-waarden in het osteoporotische bereik (T-score <-2,5) het aantal breuken driemaal hoger lag dan bij patiënten met een normale BMD of osteopenie (4). Dit is een belangrijke waarneming, omdat dit proof-of-concept levert dat strategieën die zich richten op het verhogen van de botmassa de fractuurratio bij OI kunnen verminderen.

Bisfosfonaten worden vaak voorgeschreven aan patiënten met OI met als doel het voorkómen van fracturen, maar het bewijs voor de effectiviteit hiervan is minimaal. In eerdere Cochrane-beoordelingen en een meta-analyse van onderzoeken m.b.t. OI is geconcludeerd dat, hoewel bisfosfonaten de BMD bij zowel kinderen als volwassenen consistent verhoogden, de effecten op het risico op fracturen onzeker zijn (11-13). Het blijft onduidelijk waarom de verhoging in BMD die het resultaat is van behandeling met bisfosfonaat nooit gekoppeld is aan een consistente afname van het aantal fracturen. Eén verklaring hiervoor kan echter zijn dat de verhoging in BMD die optreedt bij bisfosfonaten voornamelijk veroorzaakt wordt door een verhoogde mineralisatie van het bot en niet door een verhoging van de hoeveelheid botweefsel (14).

Recentelijk is een gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek uitgevoerd met het anabole botmiddel teriparatide (TPTD) bij volwassenen met OK met bemoedigende resultaten (9). Niet alleen nam door de TPTD de hoeveelheid BMD toe in vergelijking met het placebo, maar de kans op fracturen nam af in de actieve behandelgroep; dit was echter geen significante afname (0,73%; 95% CI 0,28-1,90). In dit onderzoek was de opvolgingsduur echter kort en werd niet actief onderzocht op een afname van het risico op fracturen. Een ander observationeel onderzoek van TPTD liet ook bemoedigende resultaten zien bij patiënten met OI die eerder werden behandeld met bisfosfonaten; hierbij werden echter geen fractuurgegevens vastgelegd (5).

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-519705-36-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het primaire doel zal zijn om te onderzoeken of een behandeling van twee jaar met TPTD, gevolgd door antiresorptiebehandeling met een enkele infusie van ZA

bij volwassenen met OI leidt tot een afname van het aantal patiënten dat een fractuur oploopt in vergelijking met patiënten die standaard zorg ontvangen.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek met open opzet. Na geïnformeerde toestemming worden volwassen patiënten met een klinische diagnose van OI worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 voor behandeling met TPTD gedurende 2 jaar, gevolgd door een infusie ZA met opvolging voor nog eens 2-3 jaar of om gedurende de looptijd van het onderzoek de standaard zorg te ontvangen. De standaard zorg kan bestaan uit geen actieve behandeling of bisfosfonaten. De behandelstrategie in de groep voor standaard zorg wordt overgelaten aan de normale zorgverlener van de patiënten.

Het onderzoek bestaat uit vier geplande onderzoeken over een periode van 4-5 jaar.

De duur van de opvolging wordt bepaald door de ratio waarin zich fracturen voordoen bij de gehele onderzoekspopulatie. Er wordt verwacht dat de duur van de opvolging voor individuele patiënten tussen de 4 en de 5 jaar zal liggen.

Baseline: Bij het baseline-/screeningsbezoek krijgen de patiënten informatie over het onderzoek en worden ze uitgenodigd deel te nemen door hun geïnformeerde toestemming op papier in te leveren. Er volgt een kort lichamelijk onderzoek in combinatie met een anamnese en vastlegging van het huidige medicatieregime. Er worden veiligheidsmonsters van bloed afgenomen om te waarborgen dat er geen contra-indicaties voor de behandeling bestaan en er wordt ook bloed afgenomen voor genetische analyse en beoordeling van gespecialiseerde biochemische markers voor bot-turnover. Deelnemers ondergaan een DEXA-scan (dual energy x-ray absorptiometry) en er worden röntgenfoto's van de ruggengraat gemaakt alsmede een speciale röntgenfoto van de pols, ook een HRpQCT- (high resolution quantitative computed tomography-) scan. De deelnemers vullen de vragenlijsten in om de botpijn, hun kwaliteit van leven en functionele toestand te beoordelen. Na het afronden van deze onderzoeken worden patiënten gerandomiseerd in een van de behandelgroepen.

Deelnemers in de TPTD-groep krijgen injectiespuiten mee met de behandeling en worden getraind in het gebruik hiervan. De deelnemer zal de behandeling elke dag zelf injecteren gedurende maximaal twee jaar.

Bezoek bij 12 maanden

De bloedonderzoeken voor veiligheid en onderzoek worden herhaald, gecombineerd met de vragenlijst voor de deelnemer en de HRpQCT-scan.

Bezoek bij 24 maanden

De bloedonderzoeken voor veiligheid en onderzoek worden herhaald, gecombineerd met de vragenlijst voor de deelnemer, de HRpQCT-scan en een DEXA-scan.

Bezoek bij einde onderzoek

De bloedonderzoeken voor veiligheid en onderzoek worden herhaald, gecombineerd met de vragenlijst voor de deelnemer, de HRpQCT-scan, DEXA-scan en een röntgenfoto van de ruggengraat. Voor deelnemers die het eind bereiken van de toedieningsperiode van 24 maanden voor de TPTD wordt de infusie van ZA ingepland.

Elke 6 maanden dat het onderzoek duurt, worden alle deelnemers gebeld door het onderzoeksteam om te controleren of er bijwerkingen zijn en of er sprake is van fractures.

Deelnemers in de actieve behandelgroep zal ook worden gevraagd om regelmatige (ongeveer elke 4 maanden) langs te komen in de behandelperiode om een nieuwe voorraad TPTD op te halen en gebruikte pennen te retourneren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

24 maanden teriparatide, gevolgd door een enkele infusie van zoledronaat.

Inschatting van belasting en risico

- 4 vragenlijsten voor deelnemers
- 4 sets bloedmonsters (veiligheidsmonsters en onderzoeksmonsters)
- 3 DEXA-scans
- 2 röntgenfoto's van de ruggengraat
- 4 HRpQCT-scans
- Dagelijkse injecties met TPTD gedurende 24 maanden bij randomisatie naar actieve behandelgroep
- Enkele infusie zoledronaat bij randomisatie naar actieve behandelgroep
- Dagelijks invullen van een peninjectiedagboek gedurende 24 maanden bij randomisatie naar actieve behandelgroep
- Invullen van een gebeurtenissendagboek door alle deelnemers gedurende het volledige onderzoek

Contactpersonen

Publiek

ACCORD

Usher Building, Edinburgh BioQuarter 5-7 Little France Road
Edinburgh EH16 4UX
GB

Wetenschappelijk

ACCORD

Usher Building, Edinburgh BioQuarter 5-7 Little France Road
Edinburgh EH16 4UX
GB

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patienten boven de leeftijd van 18 jaar met een klinische diagnose van osteogenesis imperfecta. Patienten moeten in staat zijn toestemming te geven om mee te doen aan het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Huidige behandeling met een niet geregistreerd medicijn met effect op het botmetabolisme.

Contra-indicaties voor teriparatide of zoledroninezuur.

Vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptiemethode gebruiken.

Zwangerschap.

Vrouwen die borstvoeding geven.

Onder de leeftijd van 18 jaar.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd kunnen kunnen meedoen met de studie, maar zullen vóór en tijdens de studie als ze worden behandeld met TPTD of bisfosfonaten, zeer effectieve anticonceptiemethoden moeten gebruiken.

Voorbeelden van zeer effectieve anticonceptie zijn onder meer:

- Vast gebruik van orale, geïnjecteerde of geïmplanteerde hormonale anticonceptiemethoden.
- Plaatsing van een spiraaltje (IUD).
- Bilaterale tubale occlusie
- Vasectomie partner

Echte onthouding. Periodieke onthouding (bijv. Kalender, ovulatie, symptothermische, postovulatie-methoden) en onthouding zijn geen acceptabele anticonceptiemethoden.

Barrière anticonceptiemethoden (condoom met of zonder zaaddodend schuim / gel / film / crème) worden niet beschouwd als effectieve anticonceptiemethoden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	20-01-2022
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Disodium Pamidronate
Generieke naam:	Disodium Pamidronate
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Forsteo
Generieke naam:	Teriparatide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ibandroninezuur 150mg
Generieke naam:	Ibandroninezuur 150mg
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	zoledroninezuur
Generieke naam:	zoledroninezuur
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2024
Soort:	Amendement
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
CTIS	CTIS2024-519705-36-00
EudraCT	EUCTR2016-003228-22-NL
ISRCTN	ISRCTN15313991
CCMO	NL67979.029.19