

Evaluatie van de integriteit van de bloed-hersenbarrière en de relatie met structurele hersenafwijkingen bij patiënten met mucopolysaccharidose IIIB door middel van de liquor-/serumalbumine-index (CSF-AI) en multimodale magnetische-resonantiebeeldvorming

Gepubliceerd: 03-07-2013 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

De primaire doelen zijn: 1. Beoordelen van de integriteit van de BHB bij patiënten met MPS IIIB door schatting van de CSF-AI. 2. Bepalen van de BHB-transfercoëfficiënt door middel van DCE-MRI bij patiënten met MPS IIIB. De secundaire doelen zijn: 1....

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Aangeboren metabolismestoornissen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON38912

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Synageva NGLU-CL01

Aandoening

- Aangeboren metabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

Sanfilippo B, Ziekte van Sanfilippo

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Synegeva

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bloed-hersenbarrière, mucopolysaccharidose type IIIB (MPS IIIB), neurodegeneratie, structurele hersenafwijkingen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire doelen zijn:

1. Beoordelen van de integriteit van de BHB bij patiënten met MPS IIIB door schatting van de CSF-AI.
2. Bepalen van de BHB-transfercoëfficiënt door middel van DCE-MRI bij patiënten met MPS IIIB.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelen zijn:

1. Beschrijven van de relatie tussen functionele/kwantitatieve MRI-eindpunten en klinische parameters van de BHB-integriteit (bijv. CSF-AI) bij patiënten met MPS IIIB.
2. Schatten van het volume van de plasma- en extracellulaire ruimte door middel van DCE-MRI bij patiënten met MPS IIIB.
3. Beschrijven van structurele hersenafwijkingen bij patiënten met MPS IIIB door middel van structurele en diffusie-MRI.
4. Evalueren van de met de onderliggende ziektebiologie verband houdende

biomarkers van neurodegeneratie en ontsteking, die in liquor, bloed en urine van patiënten met MPS IIIB voorkomen.

5. Meten van heparansulfaat in liquor, bloed en urine van patiënten met MPS IIIB.

6. Evalueren van de veiligheid en praktische aspecten van niet-invasieve kwantitatieve MRI en verwante procedures bij patiënten met MPS IIIB.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In deze studie zullen 6 patiënten met MPS IIIB worden opgenomen. Er zal worden geprobeerd om 3 patiënten te includeren bij wie de MPS IIIB zich presenteert met een klassiek (ernstig) ziektebeeld dat met snelle achteruitgang in de vroege kinderjaren gepaard gaat, en 3 MPS IIIB- patiënten met een minder ernstig fenotype, zodat de impact van de ziekte-ernst op een waargenomen verslechtering van de BHB-functie kan worden geëvalueerd.

De primaire doelen zijn:

1. Beoordelen van de integriteit van de BHB bij patiënten met MPS IIIB door schatting van de CSF-AI.
2. Bepalen van de BHB-transfercoëfficiënt door middel van DCE-MRI bij patiënten met MPS IIIB.

De integriteit en functie van de BHB en de neurodegeneratie zullen worden geëvalueerd op basis van een cross-sectionele analyse van de volgende parameters:

- * CSF-AI

- * Cerebraal bloedvolume en de BHB-transfercoëfficiënt (Ktrans) door middel van DCE-MRI

- * Indicatoren van neurodegeneratie, met inbegrip van het volume van de grijze en witte stof, en indicatoren van microstructurele integriteit door middel van structurele en diffusie-MRI.

- * Indicatoren van weefselintegriteit die waarschijnlijk een afspiegeling van neurodegeneratie zijn, met inbegrip van het hersenvolume, het relatieve volume van de grijze en witte stof, en bepaling van de gemiddelde diffusiviteit, diffusie-anisotropie en anatomische connectiviteit door middel van structurele en diffusie-MRI.

Deze gegevens zullen de sponsor niet alleen inzicht geven in de mate van BHB-verslechtering bij patiënten met MPS IIIB, maar deze ook in staat stellen om de haalbaarheid en het nut te evalueren van het gebruik van vergelijkbare

methoden om de BHB-status bij patiënten met MPS IIIB in toekomstige interventionele klinische studies te monitoren.

Doel van het onderzoek

De primaire doelen zijn:

1. Beoordelen van de integriteit van de BHB bij patiënten met MPS IIIB door schatting van de CSF-AI.
2. Bepalen van de BHB-transfercoëfficiënt door middel van DCE-MRI bij patiënten met MPS IIIB.

De secundaire doelen zijn:

1. Beschrijven van de relatie tussen functionele/kwantitatieve MRI-eindpunten en klinische parameters van de BHB-integriteit (bijv. CSF-AI) bij patiënten met MPS IIIB.
2. Schatten van het volume van de plasma- en extracellulaire ruimte door middel van DCE-MRI bij patiënten met MPS IIIB.
3. Beschrijven van structurele hersenafwijkingen bij patiënten met MPS IIIB door middel van structurele en diffusie-MRI.
4. Evalueren van de met de onderliggende ziektebiologie verband houdende biomarkers van neurodegeneratie en ontsteking, die in liquor, bloed en urine van patiënten met MPS IIIB voorkomen.
5. Meten van heparansulfaat in liquor, bloed en urine van patiënten met MPS IIIB.
6. Evalueren van de veiligheid en praktische aspecten van niet-invasieve kwantitatieve MRI en verwante procedures bij patiënten met MPS IIIB.

Onderzoeksopzet

Dit is geen therapie-onderzoek.

In deze studie worden de integriteit van de bloed-hersenbarrière (BHB) en de relatie met structurele hersenafwijkingen (neurodegeneratie) onderzocht bij 6 patiënten met mucopolysaccharidose type IIIB (MPS IIIB), door middel van complementaire en breed geaccepteerde methoden.

Inschatting van belasting en risico

Nadat de screeningsonderzoeken om vast te stellen of de patiënt geschikt is voor deelname aan het onderzoek zijn afgerond, zal er voor elke patiënt één klinisch bezoek zijn. Tijdens dit bezoek ondergaat de patiënt de volgende klinische beoordelingen en beoordelingen door middel van beeldvormend onderzoek:

- * CSF-AI: Er worden een bloedmonster en een liquormonster (via een lumbaalpunctie) afgenomen voor bepaling van de CSF-AI.
- * DCE-MRI: Tijdens en na intraveneuze (i.v.) injectie van een gadoliniumhoudend contrastmiddel worden T1-gewogen DCE MRI-sequenties vervaardigd, om het cerebrale bloedvolume en de BHB-transfercoëfficiënt te bepalen. Ook andere

parameters die met het beeldvormend onderzoek worden verkregen kunnen worden berekend.

- * Structurele en diffusie-MRI: Voor elke patiënt zullen structurele en diffusie-MRI-scans worden gemaakt, om indicatoren van neurodegeneratie te bepalen.

- * Verkennende biomarkers: Van elke patiënt zal tevens een bloed-, urine- en liquormonster worden afgenomen voor een verkennende analyse van MPS IIIB-substraat en andere potentiële biomarkers die met de ziektebiologie van MPS IIIB verband houden.

De beoordelingen bij het klinisch bezoek zijn afhankelijk van het vermogen van de patiënt om zich aan de studieprocedures te houden. Voor elke patiënt zal ongeveer 14 dagen na de laatste procedure een telefonische follow-up plaatsvinden.

In deze studie worden geen experimentele geneesmiddelen toegediend. De veiligheid van de studieprocedures zal door de onderzoeker worden gemonitord overeenkomstig het lokale beleid van het instituut.

Contactpersonen

Publiek

Synegeva

Spring Street 128
Lexington MA02421
US

Wetenschappelijk

Synegeva

Spring Street 128
Lexington MA02421
US

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)

Een patiënt moet aan alle volgende inclusiecriteria voldoen om voor deelname aan deze studie geschikt te zijn:

1. De patiënt is ≥ 5 jaar oud.
2. De patiënt heeft een definitieve diagnose van MPS IIIB, wat inhoudt dat de patiënt voldoet aan de onder (a) beschreven criteria en aan de onder (b) beschreven criteria:
 - a. Gedocumenteerde, deficiënte functie van het enzym alfa-N-acetylglucosaminidase (NAGLU) van $\geq 10\%$ van de ondergrens van de normale waarden (Heron, 2011). op basis van een historisch testresultaat van een lokaal laboratorium, en/of gedocumenteerde, functioneel relevante mutaties in beide allelen van het NAGLU-gen, op basis van een historisch testresultaat van een lokaal laboratorium.
- EN
- b. Het screeningsresultaat voor de NAGLU-enzymactiviteit, door een gekwalificeerd laboratorium bepaald, bevestigt de diagnose MPS IIIB.
3. De patiënt of de ouder(s)/wettelijke voogd van de patiënt begrijpt de aard en het doel van de studie volledig, met inbegrip van mogelijke risico's van de studieprocedures, en geeft geïnformeerde toestemming voordat welke studieprocedure dan ook wordt verricht.
4. De patiënt is bereid en in staat om zich aan de eisen van het protocol te houden, in zover dit van een patiënt met een cognitieve beperking kan worden verwacht.
5. De onderzoeker is van mening dat de patiënt op basis van de klinische status een geschikte kandidaat is en dat de patiënt in staat is om zich aan de studieprocedures te houden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een patiënt die aan een of meer van de volgende exclusiecriteria voldoet is niet geschikt voor deelname aan deze studie:

1. De patiënt heeft een of meer inwendige of niet-verwijderbare uitwendige voorwerpen, die een veiligheidsrisico (bij MRI) kunnen vormen, of een of meer andere medische aandoeningen of omstandigheden waarbij een MRI volgens het lokale beleid van het instituut

gecontra-indiceerd is.

2. De patiënt heeft een bekende of vermoedelijke overgevoeligheid voor anesthetica, een bloedingstoornis of een andere medische aandoening of omstandigheid waarbij een lumbaalpunctie (voor de afname van liquor) volgens het lokale beleid van het instituut gecontra-indiceerd is.

3. De patiënt heeft eerder een allergische reactie op een gadoliniumhoudend MRI-contrastmiddel gehad.

4. De patiënt heeft een verminderde nierfunctie, dat wil zeggen een stabiele geschatte glomerulaire filtratiesnelheid $<60\%$ van de voor de leeftijd gecorrigeerde normale waarde, zoals berekend op basis van de Schwartz-formule.

5. De patiënt heeft een slechte veneuze toegang of kan bloedafnames slecht verdragen, waardoor meerdere venapuncties onpraktisch zijn.

6. De patiënt heeft naar de mening van de onderzoeker een eerdere of actuele medische aandoening die een veiligheidsrisico zou kunnen vormen, de naleving van de studie-eisen zou kunnen verstoren of de interpretatie van de gegevens zou kunnen vertekenen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 6

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Afgewezen

Datum: 03-07-2013

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
CCMO	NL45091.018.13