

# Een cross-sectionele studie naar de nierfunctie met onbehandelde, jonge mannelijke Fabry patiënten.

Gepubliceerd: 26-09-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

De doelstellingen van dit onderzoek zijn: 1. het verzamelen van gegevens over de nierfunctie en andere manifestaties van de ziekte van Fabry bij jonge, onbehandelde mannelijke Fabry-patiënten. 2. het leveren van een referentiegroep voor vergelijking...

|                             |                                                       |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Afgewezen                                             |
| <b>Status</b>               | Zal niet starten                                      |
| <b>Type aandoening</b>      | Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen      |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON39057

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

FABRY-MAP

### Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Aangeboren metabolismestoornissen

### Synoniemen aandoening

erfelijke enzym deficiëntie, stofwisselingsziekte

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Sanofi-aventis

**Overige ondersteuning:** Genzyme/Sanofi financiert het onderzoek

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Kenmerken van de ziekte van Fabry, Kinderen en jong volwassenen, Nierfunctie, Onbehandeld

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Veiligheidsparameters

De veiligheid van studie procedures zullen worden bekeken door de incidentie van AE's te evalueren.

De ziekte van Fabry parameters

\* Nierfunctie (alle testen zullen worden uitgevoerd door een centraal laboratorium):

- GFR schatting op basis van serum kreatine met behulp van leeftijdsafhankelijke formules (eGFR).
- GFR bepaling door middel van plasma iohexol klaring (iGFR). N.B. De iGFR zal niet worden bepaald bij patiënten met een eGFR <30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>
- Albumine/kreatine verhouding (ACR)
- Totale eiwit/kreatine verhouding (PCR)
- Retinol bindend eiwit (RBP)
- $\beta$ 2-microglobuline, gemeten in de drie ochtendurine monsters, elk verkregen minimaal 1 week en maximaal 2 weken van elkaar.

\* Cardiovasculaire functie parameters (alle testen zullen worden uitgevoerd door een centraal laboratorium):

- ECG

- Echo

- \* Gastro-Intestinale (GI) symptomen

- \* Kwaliteit van Leven

- \* Andere ziekte karakteristieken (alle testen zullen worden uitgevoerd door een centraal laboratorium):

- Plasma en urine globotriaosylceramide (totale GL-3 en lyso-GL-3)

- Genotypering voor  $\alpha$ GAL gen-mutaties

## **Secundaire uitkomstmaten**

Potentiële Biomarkers (alle testen worden uitgevoerd door een centraal laboratorium):

- Bloed- en urinemonsters zullen ook worden verzameld voor analyses van potentiële biomarkers van de ziekte van Fabry. Deze zullen worden geïdentificeerd op basis van nieuwe wetenschappelijke gegevens en zullen individueel of in een multi-analyse methode voor biomarkers worden geanalyseerd. Bloed- en urine monsters verzameld in dit onderzoek voor experimentele biomarker analyses worden niet gebruikt voor genetische tests.

## **Toelichting onderzoek**

### **Achtergrond van het onderzoek**

De ziekte van Fabry is een zeldzame, X-gebonden lysosomale stapelingsziekte veroorzaakt door een tekort aan het enzym  $\alpha$ -galactosidase A ( $\alpha$ GAL) en de opeenstapeling van globotriaosylceramide (GL-3)\*\*, het belangrijkste glycosfingolipiden substraat voor dit enzym. De ziekte van Fabry leidt tot wijdverbreide afzetting van GL-3, en in mindere mate tot andere  $\alpha$ -galactoside-bevattende glycolipiden in verschillende cel- en weefseltypen. Dit proces veroorzaakt schade aan endotheliale peritheliale en gladde-spiercellen van het vaatstelsel; glomerulaire en tubulaire cellen van de nieren; myocardiale cellen en valvulaire fibrocyten; epitheelcellen van het hoornvlies; en de ganglioncellen van de dorsale wortel en autonome zenuwstelsel alsmede corticale en hersenstam structuren. De klinische manifestaties van de ziekte van Fabry omvatten progressieve nierziekte, hartziekte, cerebrovasculaire ziekte en verminderde levensduur, met een breed spectrum van de ernst van de ziekte.

Weefselstapeling van GL-3 is gedocumenteerd bij jonge kinderen. Voorgaande studies die GL-3 in het foetale hoornvlies en nierweefsel beschrijven, onderschrijven het feit dat uitgebreide stapeling al significant aanwezig is in het tweede trimester van de zwangerschap. Uitgebreide stapeling en zeer lage  $\alpha$ GAL activiteiten zijn ook waargenomen in placentaweefsel van een moeder, heterozygoot voor de ziekte van Fabry, met een zoon met de ziekte van Fabry.

Manifestaties van de ziekte van Fabry op de kinderleeftijd zijn vaak, maar zijn niet beperkt tot, angiokeratomen, ondraaglijke pijn, paresthesiën, hypohidrosis, cornea en lenstroebelingen, gastro-intestinale (GI) symptomen en proteïnurie. Hoewel uitzonderlijk, zijn beroertes gemeld bij kinderen met de ziekte van Fabry. Kinderen met de ziekte van Fabry ervaren pijn en hebben een significant verminderde kwaliteit van leven (QoL) vergeleken met hun gezonde leeftijdsgenoten. Onbekendheid met de symptomen bij kinderen met de ziekte van Fabry vertraagt \*\*vaak de diagnose tot later in het leven als zich al cardiale, cerebrovasculaire en renale complicaties van GL-3 stapeling hebben voorgedaan. De last van ziekte, zoals beoordeeld door het aantal getroffen orgaansystemen, neemt toe met de leeftijd. Onbehandelde, progressieve glycolipiden depositie leidt tot falen van organen, vaak resulterend in een vroegtijdige dood.

Progressieve achteruitgang van de nierfunctie, wat uiteindelijk leidt tot nierfalen, is een kenmerk van de ziekte van Fabry. Bij patiënten wordt heel vaak enzym vervangende therapie (ERT) pas gestart na een aanzienlijke daling van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) of het ontstaan \*\*van proteïnurie. Recente publicaties hebben aangetoond dat histologische glomerulaire en vasculaire veranderingen al aanwezig zijn voordat uitgesproken proteïnurie en een verminderde GFR ontstaat. Bovendien suggereert de aanwezigheid van podocyten-lletsel bij jonge patiënten met een normaal serum albumine dat albuminurie / proteïnurie niet gevoelig genoeg is om vroege nierschade bij de ziekte van Fabry te detecteren. Echter, tot nu toe is het begin van de nierfunctie achteruitgang van jonge Fabry-patiënten niet systematisch onderzocht in een grote patiëntengroep en met een degelijke methodologie, en de

snelheid van progressie blijft slecht gedocumenteerd.

## **Doel van het onderzoek**

De doelstellingen van dit onderzoek zijn:

1. het verzamelen van gegevens over de nierfunctie en andere manifestaties van de ziekte van Fabry bij jonge, onbehandelde mannelijke Fabry-patiënten.
2. het leveren van een referentiegroep voor vergelijking met klinisch interventie-onderzoeken naar de ziekte van Fabry.

## **Onderzoeksopzet**

Dit onderzoek is een multicenter, internationaal, non-treatment, cross-sectionele studie van jonge, mannelijke Fabry patiënten die nog geen behandeling hebben gehad voor deze ziekte. De studie zal bestaan uit een screening- en een klinische visite, gevolgd door een afsluitend telefonisch contact.

Voor de patiënten die geschikt bevonden worden op basis van de screeningsresultaten wordt een ziekenhuisafpraak gemaakt voor de nierfunctietest en andere ziekte-gerelateerde parameters, welke over meerdere bezoeken kunnen worden verdeeld. De klinische visite(s) wordt zo gepland dat de nierfunctietesten plaats zullen vinden na de "washout" periode (zie exclusie criterium #3); de arts kan zelf bepalen of de overige procedures hiervoor of hierna plaats zullen vinden. Het afsluitende telefonisch contact zal ongeveer 4 weken (28 dagen) na de iohexol injectie plaatsvinden en dient als veiligheidscheck.

De duur van deze studie is, inclusief het afsluitende telefonisch contact, ongeveer 12 weken. De patiënten worden gestimuleerd om na de studie deel te nemen aan het Fabry Registry programma.

## **Inschatting van belasting en risico**

De belasting en risico voor de patient is:

- De nierfunctie (glomerulaire filtratie snelheid) zal worden bepaald door middel van plasma iohexol klaring. Dit is een invasieve methode. Tijdens de klinische visite aan het ziekenhuis wordt bij de proefpersoon in beide armen een infuus aangelegd in een antecubitale ader. Eén infuus wordt gebruikt voor het injecteren van het contrastvloeistof Iohexol en de andere wordt gebruikt voor de afname van 6 bloedmonsters (2ml op pre-dose, 2, 2.5, 3, 3.5 en 4 uur na Iohexol injectie).

Een potentieel risico voor de proefpersonen schuilt in de GFR meting m.b.v. iohexol (Omnipaque) injectie. Mensen die namelijk gevoelig zijn voor jodium kunnen na een Omnipaque (jodiumhoudend) injectie een allergische reactie ontwikkelen. Er is ook een kans op nierfalen bij iohexol injectie.

- De proefpersonen zullen eenmaal gevraagd worden een vragenlijst te beantwoorden met betrekking tot de kwaliteit van leven. Tweemaal zal er een

lichamelijk onderzoek plaatsvinden en er zal zowel een ECG als een ECHO van het hart gemaakt worden.

- De tijd die een patiënt kwijt zal zijn aan het onderzoek is tussen de 10 en 12 uur.

Het voordeel van de studie is dat het indirect de proefpersoon ten goede kan komen met betrekking tot ziekte management (e.g. vroege detectie van complicaties en ziekte manifestaties).

## Contactpersonen

### Publiek

Sanofi-aventis

Kampenringweg 45  
GOUDA 2803 PE  
NL

### Wetenschappelijk

Sanofi-aventis

Kampenringweg 45  
GOUDA 2803 PE  
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)

## **Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)**

De patiënt moet aan alle onderstaande criteria voldoen om geïnccludeerd te kunnen worden:

1. De patiënt en/of ouder(s)/voogd(en) van de patiënt is/zijn bereid en in staat een getekend toestemmingsformulier te geven. Volgens de WMO geldt dat voor patiënten jonger dan 12 jaar de ouders/voogd toestemming moeten geven. Voor patiënten van 12 tot 18 jaar geldt dat zowel de patiënt als de ouders/voogd toestemming moeten geven.
2. Bij de patiënt moet sprake zijn van een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry, vastgesteld aan de hand van Alfa-galactosidase A (Alfa-GAL) activiteit in leukocyten van  $<4\text{nmol/uur/mg}$  leukocyte (deze bepaling verdient de voorkeur; resultaten zijn van een centraal laboratorium). Als de bepaling van de Alfa-GAL activiteit in leukocyten moeilijk te bepalen is, dan kan de patiënt geïnccludeerd worden als een Alfa-GAL activiteit in plasma van  $<1,5\text{ nmol/uur/ml}$  (resultaat is van een centraal laboratorium) is vastgesteld en alleen met de goedkeuring van de medische monitor van Genzyme.
3. De patiënt moet van het mannelijk geslacht zijn en tussen de  $\geq 5$  en  $\leq 25$  jaar oud zijn op het moment van screening.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

Een patiënt die voldoet aan een van de onderstaande criteria zal worden uitgesloten van deze studie:

1. De patiënt is voorafgaand aan deze studie behandeld met enzym vervangings therapie (ERT).
2. De patiënt heeft in de afgelopen 30 dagen voorafgaand aan de screeningsvisite een experimentele medicamenteuze behandeling ontvangen.
3. De patiënt gebruikt een van onderstaande medicijnen en is niet in staat of bereid om tijdelijk te stoppen met de behandeling met deze medicaties voor de aangegeven periode voorafgaand aan het onderzoek naar de nierfunctie:
  - \* ACE (angiotensine convertende enzyme) remmers of angiotensine receptor blokkers (ARB's) (deze middelen dienen minimaal 6 weken voor het onderzoek naar de nierfunctie te worden gestopt);
  - \* Ontstekingsremmers (NSAIDs) (deze middelen dienen minimaal 3 dagen voor het onderzoek te worden gestopt).NOTITIE: Patiënten die chronische dialyse ondergaan of een niertransplantatie hebben gehad, hoeven niet te stoppen met bovengenoemde medicijnen omdat nierfunctie testen bij deze patiënten niet zullen worden uitgevoerd.
4. De patiënt heeft een contra-indicatie zoals genoemd wordt in het label van iohexol.  
NOTITIE: Patiënten met een  $\text{eGFR} < 30\text{ mL/min/1.73 m}^2$  en patiënten die chronische dialyse hebben of een niertransplantatie hebben gehad, mogen geïnccludeerd worden ongeacht een contra-indicatie voor iohexol omdat iGFR niet gemeten zal worden bij deze patiënten.

5. De patiënt heeft een medische aandoening of andere omstandigheden die, in de ogen van de onderzoeker, kunnen interfereren met de mogelijkheid van de patiënt om alle studie procedures te voltooien, of wat de studie resultaten kan beïnvloeden.

6. De patiënt en/of zijn ouder of wettelijk vertegenwoordiger is, naar de mening van de onderzoeker, niet in staat zich te houden aan de vereisten van het onderzoek.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Fase onderzoek: | 4                                                |
| Type:           | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen |
| Blinding:       | Open / niet geblindeerd                          |
| Controle:       | Geen controle groep                              |
| Doel:           | Anders                                           |

### Deelname

|                       |                      |
|-----------------------|----------------------|
| Nederland             |                      |
| Status:               | Zal niet starten     |
| Aantal proefpersonen: | 3                    |
| Type:                 | Verwachte startdatum |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                            |
|---------------------|------------------------------------------------------------|
| Afgewezen           |                                                            |
| Datum:              | 26-09-2013                                                 |
| Soort:              | Eerste indiening                                           |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |

## 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                            |
|----------------|-------------------------------|
| Ander register | clinicaltrials.gov NCT number |
| CCMO           | NL40702.018.13                |