

Onderzoek naar afwijkende plasmawaardes als potentiële biomarkers bij patiënten met zure sfingomyelinase deficiëntie (ASMD)

Gepubliceerd: 23-12-2016 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Primaire doel Te bepalen welke bloedwaardes afwijkend zijn bij zowel behandelde als onbehandelde ASMD patiënten om te bepalen of deze geschikt zijn als potentiële biomarker. De volgende parameters worden onderzocht - sfingolipiden en *metabolieten-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON43166

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Plasma biomarkers in ASMD

Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
- Aangeboren metabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

de ziekte van Niemann Pick type B, zure sfingomyelinase deficiëntie (ASMD)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, subsidies bij Stofwisselkracht en Metakids zijn aangevraagd; eventuele toewijzing is nog niet bekend ten tijde van indiening

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: biomarkers, Niemann Pick type B, Zure sfingomyelinase deficiëntie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Aanwezigheid van en veranderingen in plasma afwijkingen met betrekking tot sphingolipiden metabolieten, macrofagen en inflammatoire markers, long betrokkenheid, oxysterolen en lipidenprofiel gedurende een periode van 24 maanden.

Secundaire uitkomstmaten

niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zure sfingomyelinase deficiëntie (ASMD), ook wel de ziekte van Niemann Pick type B genoemd, is een zeldzame lysosomale stapelingsziekte die wordt veroorzaakt door een autosomaal recessief overervende deficiëntie van het enzym zure sfingomyelinase (ASMase). Dit resulteert in lysosomale stapeling van sfingomyeline (SM) voornamelijk in macrofagen. Recent onderzoek laat zien dat door dit defect de functie van het endosoom-lysosoom systeem wordt beïnvloed. Voornaamste manifestatie is accumulatie van sphingolipiden, voornamelijk SM maar ook cholesterol, in de milt, lever, longen en andere organen.

De pathofysiologie van ASMD is maar deels begrepen. De oorzaak van de splenomegalie, betrokkenheid van lever, longen en andere organen ligt in de formatie van pathologische macrofagen vol lipiden welke waarschijnlijk tot een chronische laaggradige inflammatoire staat leidt, gekenmerkt door het verhoogde ceramide in deze patiënten. De samenhang tussen SM waarden, ceramide en het endosomale/lysosomale cholesterol transport suggereert dat veranderd cholesterol transport van invloed is op lysosomale stapeling van SM en gerelateerde sphingolipiden.

Momenteel krijgen patiënten 'supportive care'. Vooralsnog bestaat er nog geen

behandeling voor ASMD maar enzym vervangende therapie met recombinant humaan zure sфingomyelinase wordt momenteel onderzocht in een fase II/III gerandomiseerde placebo gecontroleerde studie, waar het AMC een deelnemend centrum is. Deze potentiële nieuwe behandeling is een uitstekende gelegenheid om de aanwezigheid van plasma afwijkingen in ASMD te bepalen welke van waarde kunnen zijn in het identificeren van potentiële biomarkers.

Doel van het onderzoek

Primaire doel

Te bepalen welke bloedwaardes afwijkend zijn bij zowel behandelde als onbehandelde ASMD patiënten om te bepalen of deze geschikt zijn als potentiële biomarker. De volgende parameters worden onderzocht

- sфingolipiden en *metabolieten
- macrofagen markers chitotriosidase en CCL-18
- pro- en anti-inflammatoire cytokines
- surfactant protein A en D, KL-6, YKL-40 , CC16 en cCK18 als markers voor long betrokkenheid
- lipiden profielen inclusief cholesterol, HDL, LDL, apolipoproteinen en de oxysterolen 7-KC en C-triol

Onderzoekopzet

Dit onderzoek betreft een prospectieve observationele studie van cohort van patiënten met ASMD, zowel onbehandelde patiënten als patiënten die enzym vervangende therapie krijgen in het kader van de ASCEND trial. Alle ASMD patiënten bekend in het Academisch Medisch Centrum (AMC) zullen worden benaderd om deel te nemen in deze studie. Met dit onderzoek zullen plasma veranderingen worden bestudeerd in patiënten met ASMD gedurende een periode van 24 maanden. De hoeveelheid bloedmonsters die worden afgenomen hangt af van of een patiënt ook deelneemt aan de ASCEND trial.

Bij onbehandelde patiënten zullen bloedmonsters worden afgenomen elke 6 maanden, op het moment dat patiënten in het ziekenhuis zijn voor hun reguliere poliklinische controle, welke normaliter ook een bloedafname bevat.

Bij patiënten die deelnemen aan de ASCEND trial, en in het kader hiervan elke twee weken worden behandeld met infusies zal op meerdere momenten extra bloedmonsters worden afgenomen.

Voor onderzoek naar sфingolipiden- en metabolieten, macrofagen markers, cytokines en oxysterolen wordt op week 0,10,14,26 en 52 steeds 2 ml bloed afgenomen voor infusie en tijdens, direct na, 1 uur na, 4 uur na, 8 uur na en 24 uur na infusie.

Voor het bepalen van markers van longbetrokkenheid wordt 14 ml bloed afgenomen (9 ml EDTA, 5 ml stolbuis) voor het starten op week 0 alsmede voor infusie op week 52,80 en 104. Tot slot wordt voor de lipidenbepalingen 4.5 ml EDTA bloed afgenomen steeds voor en 24 uur na infusie op week 0, 26, 52, 80 en 104.

De bloedafnames zullen waar mogelijk worden gecombineerd met bloedafnames als

onderdeel van reguliere zorg danwel in kader van de ASCEND trial.

Inschatting van belasting en risico

Patienten die deelnemen aan dit onderzoek hebben allen de diagnose ASMD en zullen hiervoor regelmatig, gemiddeld twee keer per jaar, onze polikliniek bezoeken voor controle. Wanneer patienten ook deelnemen aan de ASCEND enzym vervangende therapie trial komen zij elke twee weken voor infuustherapie. In dit onderzoek vragen wij om extra bloedmonsters, welke worden afgenomen op het moment dat patienten een venapunctie zullen ondergaan als onderdeel van hun reguliere poliklinische controle danwel als onderdeel van de ASCEND studie. Derhalve zal geen extra venapunctie nodig zijn en hoeft de patient voor dit onderzoek niet apart naar het ziekenhuis te komen. De nadelige effecten van bloed afnemen middels venapunctie is pijn tijdens injectie, een beurs gevoel hierna en/of een blauwe plek.

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. Patient is bereid en in staat om informed consent te tekenen voorafgaand aan studie-gerelateerde handelingen
2. patient is *18 jaar
3. patient is gediagnostiseerd met ASMD.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Niet bereid aan studie deel te nemen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 02-01-2017

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-12-2016

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	NL59522.018.16