

Het effect van phenylalanine suppletie op metabole controle in Tyrosinemie type 1 patienten

Gepubliceerd: 08-12-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

Het hoofddoel van dit onderzoek is het onderzoeken van het effect van verschillende hoeveelheden orale phenylalanine op de phenylalanine en tyrosine waarden in het bloed en de variatie van deze bloedwaarden in HT1 patienten die behandeld worden met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43703

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Phenylalanine suppletie in Tyrosinemie type 1.

Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
- Eiwit- en aminozuurmetabolismestoornissen NEG

Synoniemen aandoening

Metabole Ziekte, Tyrosinemie Type 1

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: phenylalanine, suppletie, Tyrosinemie Type 1

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmeten zijn de phenylalanine en tyrosine concentraties gedurende de studie. De variatie binnen een dag en tussen verschillende dagen zal geanalyseerd worden. Tevens zal het verschil tussen met en zonder suppletie van phenylalanine onderzocht worden.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmeten zijn NTBC en succinylaceton concentraties. Als de concentratie van NTBC hoog genoeg is, zal de metabole pathway geheel geblokkeerd zijn en daardoor zullen de schadelijke producten zoals succinylaceton niet gevormd worden. De minimale hoogte van NTBC is echter niet bekend en tevens wordt er tijdens reguliere patiëntenzorg nog wel eens een verhoogd succinylaceton in het bloed gevonden. De variatie van NTBC binnen een dag en tussen verschillende dagen en het voorkomen van succinylaceton zullen daarom ook onderzocht worden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tyrosinemia type 1 (HT1) patiënten presenteerden zich in het verleden vaak met lever falen en nierproblemen op jonge leeftijd. Dat veranderde na de introductie van 2-(2-nitro-4-trifluoro-methylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (NTBC). Middels dit medicijn verdwenen alle problemen en nam de levensverwachting sterk toe. NTBC zorgt echter door het opwerpen van een nieuwe blokkade in de afbraak van tyrosine ook voor sterk verhoogde concentraties van

tyrosine, waardoor een tyrosine en phenylalanine (de voorloper van tyrosine) arm dieet nog wel gevolgd moet worden. Een tijdje geleden werd bekend dat HT1 patienten tegenwoordig lage phenylalanine concentraties laten zien, waardoor suppletie van phenylalanine noodzakelijk lijkt ondanks de mogelijke verhoging van tyrosine die daarmee gepaard gaat. Daarnaast laat recent onderzoek uit onze groep zien dat er een sterke variatie binnen de dag is van phenylalanine concentraties. Deze variatie tezamen met de mogelijke verhoging van tyrosine bij phenylalanine suppletie maakt meer studies naar de optimale dosering van phenylalanine suppletie nodig.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van dit onderzoek is het onderzoeken van het effect van verschillende hoeveelheden orale phenylalanine op de phenylalanine en tyrosine waarden in het bloed en de variatie van deze bloedwaarden in HT1 patienten die behandeld worden met NTBC. Op deze manier wordt geprobeerd om een inschatting te kunnen maken van een goede dosis phenylalanine suppletie waarbij zowel lage phenylalanine concentraties en te hoge tyrosine concentraties voorkomen worden. Daarnaast zullen NTBC en succinylacetone concentraties gemeten worden om te vergewissen of de metabole afbraak route van tyrosine compleet geblokkeerd is.

Onderzoeksopzet

Deze longitudinale studie bevat twee verschillende rondes met phenylalanine suppletie en zal in totaal 24 dagen duren. Voor het begin van de studie zal phenylalanine suppletie gedurende 1 week gestaakt worden (mochten de patiënten dit nemen). Verschillende uitgangswaarden zullen dan bepaald worden middels verscheidene bloedspots. Mits de tyrosine concentraties niet te hoog zijn zal de eerste ronde van phenylalanine suppletie dan starten. Deze zal vijf dagen duren, waarin de patiënt 3 bloedspots per dag zal afnemen (voor het ontbijt, voor de lunch en voor het avondeten). Daarna zal phenylalanine suppletie gedurende 1 week gestaakt worden totdat de tyrosine waarden bekend zijn. De gegeven phenylalanine suppletie zal worden aangepast op basis van de tyrosine concentraties uit de eerste ronde. De tweede ronde met phenylalanine suppletie zal ook 5 dagen duren waarbij 3 bloedspots per dag gemaakt zullen worden. Dit is de follow-up studie van een studie die eerder beoordeeld is door de METc Groningen (2010/061). Deze studie heeft de variatie van dezelfde variabelen gemeten zonder suppletie van phenylalanine.

Inschatting van belasting en risico

De patienten zullen twee verschillende hoeveelheden phenylalanine suppletie krijgen. Dit voedingssupplement is in patienten vaker gegeven zonder bijwerkingen. Door mogelijke conversie van phenylalanine naar tyrosine, kunnen de tyrosine concentraties echter wel omhoog gaan. De toegevoegde hoeveelheid van phenylalanine is echter klein en tevens zal op basis van de tyrosine

concentraties de hoeveelheid suppletie bijgesteld worden. De totale duur van de studie is 24 dagen. Geen extra bezoeken aan het ziekenhuis zijn nodig, de patiënten zullen alle metingen thuis doen, zoals ze ook gewend zijn. Daarom wordt er geen lichamelijk of geestelijk ongemak verwacht.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1 Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1 Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
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)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Gediagnosticeerd met Tyrosinemie type 1

Behandeld met NTBC

Adequate metabole controle met tyrosine concentraties tussen 200-600 µmol/L

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Tyrosinemie type 1 patienten met tussenkomende infecties

Tyrosinemie type 1 patienten behandeld met lever transplantatie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 18-02-2017

Aantal proefpersonen: 6

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-12-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	NL55410.042.16