

Effect van sapropterin op de 24-uurs en dag tot dag schommelingen in de phenylalanine en tyrosine concentraties in het bloed in patiënten met phenylketonurie (PKU)

Gepubliceerd: 05-03-2014 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

Het primaire doel is het meten van het effect van sapropterin op de 24-uurs en dag tot dag variatie van de phenylalanine- en de tyrosineconcentratie en daarnaast is het tweede doel het meten van het effect van sapropterin op de variatie in de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Aangeboren metabolismestoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44967

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Phenylalanine en tyrosine variatie en sapropterin

Aandoening

- Aangeboren metabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

phenylketonurie, PKU

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Biomarin Pharmaceutical Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: phenylalanine, sapropterine, tetrahydrobiopterine (BH4), tyrosine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- De standaarddeviatie/range van bloed phenylalanineconcentraties van alle patiënten (1 x daags gemeten gedurende 8 aaneengesloten dagen) van beide interventies. Gepaard getoetst.
- De gemiddelde standaarddeviatie/range van bloed phenylalanineconcentraties van alle patiënten (4 x daags gemeten gedurende 2 aaneensluitende dagen) van beide interventies. Gepaard getoetst.

Secundaire uitkomstmaten

- De standaarddeviatie/range van bloed tyrosineconcentraties van alle patiënten (1 x daags gemeten gedurende 8 aaneengesloten dagen) van beide interventies. Gepaard getoetst.
- De gemiddelde standaarddeviatie/range van bloed tyrosineconcentraties van alle patiënten (4 x daags gemeten gedurende 2 aaneensluitende dagen) van beide interventies. Gepaard getoetst.
- De standaarddeviatie/range van Phe/Tyr ratio van alle patiënten (1 x daags gemeten gedurende 8 aaneengesloten dagen) van beide interventies. Gepaard getoetst.

- De gemiddelde standaarddeviatie/range Phe/Tyr ratio van alle patiënten (4 x daags gemeten gedurende 2 aaneensluitende dagen) van beide interventies.
- Gepaard getoetst.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met phenylketonurie (PKU) hebben een tekort aan het enzym phenylalanine hydroxylase (PAH), wat betekent dat zij niet in staat zijn om het aminozuur phenylalanine (Phe) om te zetten in tyrosine (Tyr). Bij de behandeling wordt de hoeveelheid phenylalanine in de voeding beperkt om zo hoge phenylalanineconcentraties in het bloed te beperken. Onbehandeld resulteert PAH-deficiëntie tot hoge phenylalanineconcentraties in bloed en weefsels, leidend tot ernstige psychomotore retardatie en gedragsproblemen. Recent zijn de behandelopties voor een selectieve groep PKU-patiënten uitgebreid met een medicamenteuze behandeling met synthetisch geproduceerd BH4 om de phenylalanineconcentraties te verlagen in combinatie met een phenylalaninebeperkt dieet.

Sapropterin (Kuvan) is ontwikkeld als een oraal medicijn voor de behandeling van hyperphenylalaninemia (HPA) veroorzaakt door deficiëntie van PAH of co-factor tetrahydrobiopterin (BH4). Patienten met PKU die worden behandeld met dieettherapie kunnen grote schommelingen laten zien in de plasma concentraties van zowel phenylalanine als tyrosine. Een verhoogde phenylalanine/tyrosine ratio heeft mogelijk negatieve effecten op de hersenfuncties. Naast het verlagen van de plasma phenylalanineconcentraties, draagt sapropterin mogelijk ook bij aan een hogere plasma tyrosineconcentratie, een verminderde variatie in de phenylalanine- en tyrosineconcentraties en een evenwichtiger phenylalanine/tyrosine ratio. Mogelijk heeft dit een positieve invloed op de hersenfuncties. Het doel van de studie is om te onderzoeken wat de effecten van sapropterin zijn op de schommelingen in de phenylalanine en tyrosineconcentraties in het bloed, alsmede op de phenylalanine:tyrosine ratio bij patiënten met PKU.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is het meten van het effect van sapropterin op de 24-uurs en dag tot dag variatie van de phenylalanine- en de tyrosineconcentratie en daarnaast is het tweede doel het meten van het effect van sapropterin op de variatie in de phenylalanine/tyrosine ratio.

Onderzoeksopzet

De studie is een open label gerandomiseerde crossover interventiestudie. Iedere deelnemende patiënt zal twee studieperioden doorlopen: period 1 met als behandeling uitsluitend dieettherapie (met een strikter dieet) en periode 2 met als behandeling Kuvan + dieettherapie. De deelnemers worden in beide perioden getest op 8 aaneensluitende dagen. Voorafgaand aan deze testperiode, worden 15-30 dagen gebruikt om de patiënt metabool goed in te stellen met stabiele phenylalaninewaarden (120-360 $\mu\text{mol/l}$).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Iedere deelnemende patiënt zal twee studieperioden doorlopen: period 1 met als behandeling uitsluitend dieettherapie (met een strikter dieet) en periode 2 met als behandeling Kuvan + dieettherapie. De deelnemers worden in beide perioden getest op 8 aaneensluitende dagen. Voorafgaand aan deze testperiode, worden 15-30 dagen gebruikt om de patiënt metabool goed in te stellen met stabiele phenylalaninewaarden (120-360 $\mu\text{mol/l}$).

Inschatting van belasting en risico

Het aantal bloedspots dat middels vingerprik voor de studie wordt afgenomen is groter dan voor de gebruikelijke controles. De routine controles worden afhankelijk van de leeftijd en de instelling van de patiënt wekelijks tot maandelijks gedaan. Incidenteel prikken patiënten meerdere keren per week tot meerdere keren per dag. Tijdens het onderzoek worden patiënten gevraagd om tijdens de stabilisatieperiode(n) om de dag te prikken en tijdens de studieperiode(n) de eerste 2 dagen 4 x per dag en de laatste 6 dagen 1 x per dag. De verwachting is dat dit geen risico's/problemen met zich meebrengt. De meeste patiënten wordt gevraagd om 24-39 dagen een dieet te volgen i.p.v. sapropterin (Kuvan) + dieet. Een dieet was tot en met zomer 2009 de enige behandelmogelijkheid voor PKU-patiënten. Sinds die tijd krijgen PKU patiënten de mogelijkheid om een BH4-belastingtest te doen om te onderzoeken of zij BH4-responsief zijn. Voor de patiënten die reageren op BH4 (Kuvan) bestaat er de mogelijkheid om Kuvan te gebruiken. Er zijn echter nog steeds patiënten die responsief zijn voor BH4 en ouder dan 4 jaar, maar die ervoor kiezen om het medicijn niet te gebruiken, maar alleen een dieet te volgen. Ook met alleen een dieet kun je de phenylalaninewaarden binnen de grenzen houden, dus dit brengt geen extra risico met zich mee. Met dit onderzoek willen we wel kijken of het medicijn, naast regulering van phenylalanine, ook nog andere voordelen heeft.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
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)

- Jongens en meisjes 4 t/m 12 jaar en 18 jaar en ouder.
- Gediagnosticeerd met phenylketonurie via de hieprikscreening.
- Gebruik van sapropterin als onderdeel van de behandeling.
- Goede metabole controle; gedefinieerd als 2/3 of 67% van de bloed phenylalaninewaarden binnen de gestelde waarden (120-360 umol/l) gedurende het afgelopen jaar.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Bijkomende ziekte(n) die de deelname aan het onderzoek kunnen beïnvloeden in het

oordeel van de onderzoeker.

- Intercurrente infecties die de bloed phenylalanineconcentraties kunnen beïnvloeden.
- Bijkomende medicatie zoals genoemd in de Kuvan SmPC.
- Hypersensitief voor Kuvan of de excipiënts.
- Hypersensitief voor andere goedgekeurde en niet-goedgekeurde samenstellingen van tetrahydrobiopterin.
- Gebleken niet willig te zijn bij uitvoeren van voorschriften/studieprocedures in het oordeel van de onderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	03-06-2014
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Kuvan
Generieke naam:	sapropterinedihydrochloride
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	05-03-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2017
Soort:	Amendement
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
EudraCT	EUCTR2010-021343-41-NL
CCMO	NL45110.042.13

Register

Ander register

ID

trialregister.nl

Resultaten

Einddatum onderzoek: 01-04-2019

Totaal aantal deelnemers: 13