

Onderzoek naar de endogene oxalaatproductie en het glyoxylaat/oxalaat-metabolisme bij gezonde vrijwilligers en patiënten met primaire hyperoxalurie

Gepubliceerd: 29-06-2017 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Primair: Kwantificering van oxalaat en glycine productie, in zowel gezonde proefpersonen als PH patiënten, om referentiewaarden voor klinische studies te verkrijgen. Secundair: Meer inzicht verkrijgen in het glyoxylaat/oxaalzuur metabolisme, en in...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46913

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Productie en metabolisme van oxaalzuur bij vrijwilligers en PH patiënten

Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
- Aangeboren metabolismestoornissen
- Urolithiasen

Synoniemen aandoening

Primaire hyperoxalurie type 1 and 2

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Dicerna Pharmaceuticals, Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Metabolisme, Oxaalzuur, Stabiele isotopen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Rate of appearance (Ra); oxaalzuur

Secundaire uitkomstmaten

- Ra (Rate of appearance): glycolzuur en glycine.
- [1-13C] en[U-13C] verrijking van glycine en oxaalzuur

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Primaire hyperoxalurie is een zeldzame autosomaal recessief overervende aandoening in het glyoxylzuur metabolisme, gekenmerkt door een excessieve endogene productie van oxaalzuur, wat leidt tot de ontwikkeling van urolithiasis, nefrocalcinose en uiteindelijk (terminaal) nierfalen. Een verminderde oxaalzuurklaring ten gevolge van dit nierfunctieverlies, kan vervolgens weer leiden tot systemische oxalose, een levensbedreigende aandoening waarbij er stapeling optreedt van calciumoxalaatkristallen in verschillende weefsels (o.a. de botten, het hart, het beenmerg en de huid). Levertransplantatie is tot op heden de enige curatieve optie. Dit is echter een behandelingsmodaliteit die, naast de schaarste aan donoren, nog steeds gepaard gaat met een hoge morbiditeit en mortaliteit. Dit onderstreept de noodzaak tot minder invasieve behandelmethoden. Recent zijn twee veelbelovende geneesmiddelen ontwikkeld, gebaseerd op RNA interferentie. De medicijnen zijn gericht op de uitschakeling van het enzym glycolaat oxidase (GO) of lactaat dehydrogenase (LDH), sleutel enzymen betrokken in de productie van oxaalzuur. In eerdere onderzoeken is RNA interferentie reeds succesvol toegepast, met slechts geringe bijwerkingen.

In de praktijk, wordt voor klinische studies m.b.t. PH de urine oxaalzuur excretie gebruikt als de belangrijkste uitkomstmaat. Er is echter

sprake van een grote diurnale variabiliteit, daarnaast treedt er na behandeling langdurig nog een shift plaats van oxaalzuur dat in weefsels is neergeslagen naar het plasma, waardoor er onveranderd hoge waarden van oxaalzuur aanwezig zijn en secundair ook sprake is van een hoge oxaalzuur excretie in de urine. Tot slot is de nierfunctie vaak verminderd en dit tezamen maakt de urine uitscheiding van oxaalzuur een slechte uitkomstmaat voor de evaluatie van therapie effectiviteit. Ons doel is om met dit onderzoek een accuratere uitkomstmaat te ontwikkelen. Deze ontwikkeling van een betere parameter is noodzakelijk voor naderende fase 3 studies. Tot slot zijn er, ondanks de klinische relevantie, tot op heden nog steeds enkele hiaten in onze kennis van de onderliggende metabole processen die een rol spelen in de oxaalzuurproductie. Met dit onderzoek trachten wij enkele essentiële vragen te beantwoorden, om daarmee een rol te kunnen spelen in de ontwikkeling en verbetering van (nieuwe) behandelingsmogelijkheden voor PH type 1 en 2.

Doel van het onderzoek

Primair: Kwantificering van oxalaat en glycine productie, in zowel gezonde proefpersonen als PH patiënten, om referentiewaarden voor klinische studies te verkrijgen.

Secundair: Meer inzicht verkrijgen in het glyoxylaat/oxaalzuur metabolisme, en in het bijzonder de bijdrage van hydroxyproline, glycine en glycolzuur aan de endogene oxaalzuur productie.

Onderzoeksopzet

Experimenteel onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

(continuous primed) infusie met stabiele isotopen, identiek voor beide onderzoeksgroepen: -
Dag 1: [U-13C]natrium-oxaalzuur, [1-13C] Glycolzuur en [D5]Glycine

Inschatting van belasting en risico

Proefpersonen worden gevraagd om gedurende 1 dag naar het AMC te komen voor een dagopname op de onderzoeksafdeling (duur: 10 uur). Er worden tijdens het bezoek twee infusen ingebracht, waarvan 1 gebruikt zal worden voor de toediening van stabiele isotopen en de andere voor bloedafnames. Voorafgaand dient de proefpersoon gedurende 3 dagen voedingsmiddelen met een hoog gehalte aan oxaalzuur te vermijden (o.a. rabarber en spinazie) en dient de proefpersoon 12 uur voorafgaand aan de metingen nuchter te zijn.

Een stabiele isotoop is een natuurlijk voorkomend atoom, waarvan de kernen hetzelfde aantal protonen bevat, maar een verschillend aantal neutronen. Dit verandert de massa van het atoom, zonder de chemische aard te veranderen. In

tegenstelling tot radioactieve isotopen is er geen spontane afbraak van stabiele isotopen. Er zijn geen gerapporteerde risico's toegeschreven aan het experimentele gebruik van stabiele isotopen bij de mens.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
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)

PH patiënt:

- Diagnose primaire hyperoxalurie type 1 (PH1) of type 2 (PH2) (genetische bevestiging)

- Leeftijd 18 - 65 jaar; Vrijwilliger:
- Leeftijd 18-65 jr
- eGFR > 80ml/min · 1.73 m² (Cockcroft-Gault)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Acut- of chronische ziekte (anders dan PH), met invloed op patiënt-veiligheid en compliance aan protocol.
- Zwangerschap of borstvoeding ten tijde van het onderzoek
- Aandoening met invloed op wilsbekwaamheid

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-09-2017
Aantal proefpersonen:	36
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2017
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2019
Soort:	Amendement
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	NL54838.018.15