

Beoordeling van genetisch, enzymatische, biochemische en klinische eigenschappen van OCTN2/CPT2/CACT/BKT deficiëntie om te bepalen of neonate screening zinvol en nuttig is.

Gepubliceerd: 19-06-2019 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Karakteriseren van de klinische en biochemische kenmerken van individuen gediagnosticeerd met OCTN2/CPT2/CACT/BKT-deficiëntie of verdacht van een OCTN2-deficiëntie.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Aangeboren metabolismestoornissen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON52401

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

OCTN2/CPT2/CACT/BKT Deficiëntie Implementatie in Neonatale screening: ODIN

Aandoening

- Aangeboren metabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

Carnitine Transporter Deficiëntie, Systemische Carnitine Deficiëntie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Carnitine, Hieprikscreening, OCTN2 deficiëntie, Vetzuuroxidatiestoornissen en carnitine shuttle

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is het karakteriseren van

OCTN2/CPT2/CACT/BKT-deficiëntie in Nederland op basis van de volgende

onderzoeksvariabelen:

- Klinische data; Voorgeschiedenis, anamnese, lichamelijk onderzoek.
- Biochemische data; Lab-testen die verricht zijn ter diagnostiek en evaluatie van de ziekte, bijv acylcarnitineprofiel, proteïne-activiteit, genetisch onderzoek, bloedglucosespiegel, bloedketonspiegel, CK spiegel.
- Aanvullend onderzoek; Al het aanvullend onderzoek dat is verricht ter evaluatie van de ziekte, bijv electrocardiogram, echo cor, beeldvorming.

Secundaire uitkomstmaten

Sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief

voorspellende waarde van een nieuwe functionele assay waarbij OCTN2-transporter activiteit wordt gemeten in huidfibroblasten en lymfocyten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

OCTN2, CPT2, CACT en BKT-deficiëntie zijn allen aangeboren stofwisselingsziektes die leiden tot een verstoord metabolisme van vetzuren of het product daarvan (ketonen). De ziektes kennen een breed klinisch beloop, variërend van asymptomatische individuen tot patiënten die zich presenteren met hypoglycemie, ontwikkelingsproblematiek, (cardio)myopathie en/of arritmieën welke kunnen leiden tot de dood.

Momenteel worden CPT2, CACT en BKT deficiëntie alleen gediagnosticeerd als er symptomen zijn opgetreden. OCTN2-deficiëntie kan ook als toevalsbevinding in de hielprikscreening gevonden worden. Voor alle vier van deze aandoeningen is nog niet duidelijk of iedereen die ontdekt zou worden via hielprikscreening ook als patiënt gezien moet worden en dus ook behandeling moeten ontvangen. Het is mogelijk dat een deel van deze individuen een asymptomatische variant bezit, en nooit klachten zal ontwikkelen.

Voor OCTN2-deficiëntie, is het beleid dat gevoerd moet worden nadat er een laag carnitine is gevonden in de hielprik bemoeilijkt door het feit dat deze waarde in de eerste weken (wanneer de hielprik wordt gezet) een afspiegeling van de carnitinespiegel van de moeder kan zijn door placentaire transmissie van carnitine. In dit geval is de ware waarde van het kind nog onbekend en is het stellen van de diagnose niet mogelijk; een herhaling van de test is nodig. Een lage carnitinespiegel in de neonat kan het gevolg zijn van een OCTN2-deficiëntie (of andere stofwisselingsziekte) in de -veelal asymptomatische- moeder. Ook hier heerst de vraag of deze moeders behandeld en gemonitord dienen te worden. Het is nog niet goed mogelijk onderscheid te maken tussen klinisch significante OCTN2/CPT2/CACT/BKT-deficiëntie en de asymptomatische variant. Tot op heden bestaat er in Nederland geen eenduidige richtlijn over de strategie die gehanteerd moet worden voor hielprikscreening.

Doel van het onderzoek

Karakteriseren van de klinische en biochemische kenmerken van individuen gediagnosticeerd met OCTN2/CPT2/CACT/BKT-deficiëntie of verdacht van een OCTN2-deficiëntie.

Onderzoeksopzet

Retrospectief en prospectief cohortonderzoek

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan deze studie kent geen significant risico. De data die verzameld wordt is grotendeels reguliere zorg. Naast een bloedmonster voor reguliere zorg wordt eenmalig 2ml bloed extra afgenomen. Voor volwassenen zal dit 5ml bloed zijn.

Deze studie is opgezet met een verbetering van de hielprikscreening in het

oogmerk, waarmee onnodige verwijzingen en daarmee onnodige therapie en angstgevoelens/ongerustheid van ouders worden voorkomen. Om de hieprikscreening te verbeteren is het essentieel en onvermijdelijk om kinderen die de hieprikscreening in huidige vorm (sinds 2007) hebben ondergaan te includeren. Daarnaast is het voor CPT2, CACT en BKT deficiëntie essentieel en onvermijdelijk om kinderen met deze aandoeningen te includeren om een zo compleet mogelijk beeld van de ziekte binnen Nederland te garanderen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3584 EA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3584 EA
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

Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)
Pasgeborenen
Prematuren (< 37 weken zwangerschap)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Bevestigde OCTN2-deficiëntie, aangetoond door verminderde carnitine transporter activiteit in fibroblasten en mutaties in het SLC22A5 gen.
- Kinderen verwezen naar een academisch medisch centrum vanwege een carnitinespiegel $\leq 5 \mu\text{mol/L}$ bij hielprikscreening
- Moeders die onderzocht worden op OCTN2-deficiëntie naar aanleiding van een te lage waarde in de hielprikkaart van het kind.
- CPT2-deficiëntie bevestigd met verminderde activiteit van carnitine palmitoyltransferase II in lymphocyten dan wel huidfibroblasten en/of biallelische mutaties in het CPT2 gen
- CACT-deficiëntie bevestigd met verminderde activiteit van carnitine acylcarnitine translocase in huidfibroblasten en/of biallelische mutaties in het SLC25A20 gen
- BKT-deficiëntie bevestigd met verminderde activiteit van 2-methylacetoacetyl-CoA thiolase in huidfibroblasten en/of biallelische mutaties in het ACAT1 gen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Er zijn geen exclusie-criteria. Iedereen die voldoet aan de inclusiecriteria mag geïnccludeerd worden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Organisatorisch/zorgonderzoek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	06-08-2019
Aantal proefpersonen:	380
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2023

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

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	NL67683.041.19