

Korte termijn effectiviteit en veiligheid van ketokexokinase remming in patienten met hereditaire fructose intolerantie

Gepubliceerd: 01-05-2023 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

Het doel van het onderzoek is om het effect van PF-06835919 op de fructosetolerantie en hoeveelheid levervet in patiënten met HFI te onderzoeken.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53368

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Ketohexokinase remming in hereditaire fructose intolerantie

Aandoening

- Aangeboren metabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

hereditaire fructose intolerantie; fructosemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Pfizer

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fructose, fructosemie, hereditary fructose intolerance, ketohexokinase

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Hoeveelheid levervet, vastgesteld middels proton magnetische resonantie spectroscopie (bij aanvang en aan het eind van de studie; alleen in HFI)
- Fructose tolerantie in de darmen, i.e. het optreden van buikpijn en/of misselijkheid na inname van fructose (in vergelijking met de inname van glucose; alleen in HFI)
- Fructose tolerantie in de lever, i.e. serum glucose en fosfaat na de inname van fructose (in vergelijking met de inname van fructose in gezonde deelnemers)
- Fructose tolerantie in de nieren, i.e. urine glucose, fosfaat, pH en aminozuren na de inname van fructose (in vergelijking met de inname van fructose in gezonde deelnemers).

Secundaire uitkomstmaten

-

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hereditaire fructose intolerantie (HFI) is een zeldzame erfelijke stofwisselingsziekte. Patiënten met HFI ontwikkelen acute buikpijn, misselijkheid, lage bloedsuiker en proximale tubulusdysfunctie na de inname van een fructose-bevattend voedingsmiddel. In zeldzame gevallen kan fructose consumptie zelfs leiden tot lever- en nierfalen. Patiënten met HFI worden daarom levenslang behandeld met een extreem fructose-beperkt dieet.

Dierexperimentele studies hebben laten zien dat de klinische verschijnselen

voorkomen kunnen worden door inhibitie van ketohexokinase (KHK), het enzym dat de eerste stap in het fructosemetabolisme katalyseert.

Recentelijk is PF-06835919, een KHK-remmer, ontwikkeld voor de behandeling van niet-alcoholische levervetziekte. Het middel werd goed verdragen in fase II klinische onderzoeken.

De hypothese is dat PF-06835919 ook effectief zal zijn in patiënten met HFI.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om het effect van PF-06835919 op de fructosetolerantie en hoeveelheid levervet in patiënten met HFI te onderzoeken.

Onderzoeksopzet

open-label, pilot studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

HFI patiënten worden gedurende 9 dagen behandeld met PF-06835919, 3 tabletten van 100 mg in de ochtend. Ze zullen vervolgens geleidelijk blootgesteld worden aan een oplopende dosis fructose en glucose (patiënten zullen geblindeerd worden in welke volgorde zij de fructose en glucose krijgen). Gezonde deelnemers krijgen alleen één orale fructose blootstelling.

Inschatting van belasting en risico

PF-06835919 wordt goed verdragen en is niet geassocieerd met ernstige bijwerkingen.

Fructose kan buikpijn, misselijkheid, braken en - in zeldzame gevallen - lever- en nierfalen veroorzaken in patiënten met HFI. Deze verschijnselen zullen nauwgezet gecontroleerd worden tijdens de studie. Bovendien zullen patiënten geleidelijk blootgesteld worden aan fructose. Patiënten zullen niet blootgesteld worden aan een grotere hoeveelheid fructose, zodra er verschijnselen optreden. Aangezien deze verschijnselen dosis-afhankelijk zijn, is de kans op deze verschijnselen dus klein.

De grootste belasting van deze studie is de tijdsinvestering. Patiënten met HFI zullen uitgenodigd worden voor metingen op 9 verschillende dagen (gezonde deelnemers maar één dag).

Bloedafname kan een bloedingstoring veroorzaken. Er zal ongeveer 580 ml bloed afgenomen in HFI patiënten gedurende de gehele studie (~50 ml in gezonde deelnemers). Hemoglobine-gehalte zal gecontroleerd worden bij aanvang en

halverwege de studie.

De metingen kunnen leiden tot toevalsbevindingen. Deelnemers zullen geïnformeerd worden over toevalsbevindingen en geadviseerd worden hun huisarts te contacteren. Indien deelnemers niet geïnformeerd willen worden over nevenbevindingen, dan kunnen zij niet deelnemen aan het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
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)

- Deelnemers zijn in staat om ondertekende en gedateerde geschreven geïnformeerde toestemming te verschaffen voorafgaand enige studie specifieke procedures
- Gebruik van effectieve contraceptie (alleen van toepassing voor premenopauzale vrouwen)
- Leeftijd > 18 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Type 2 diabetes
- Hartfalen en of ernstig lever- en of nierfalen
- Ongecontroleerde hypertensie
- Deelname aan een klinische studie met een onderzoeksproduct in de voorafgaande 3 maanden, of als zodanig beoordeeld door de onderzoeker, die onze resultaten kan beïnvloeden
- Medicatie gebruik dat organisch anion transporterend polypeptide (OATP) transporters blokkeert (e.g. gemfibrozil, cyclosporine, erythromycin en clarithromycin) (alleen van toepassing voor HFI patienten)
- Deelnemers die niet willen worden geïnformeerd over onverwachte medische bevindingen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 14-06-2023
Aantal proefpersonen: 8
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: PF-06835919
Generieke naam: PF-06835919

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-05-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-05-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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

EudraCT

CCMO

Ander register

ID

EUCTR2023-000033-33-NL

NL83631.068.23

wordt aangevraagd