

Lange termijn veiligheidsstudie van gepersonaliseerde cholzuur behandeling van patienten met een defect in de galzuursynthese

Gepubliceerd: 27-03-2020 Laatste bijgewerkt: 08-02-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518652-23-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het onderzoeken van de lange termijn veiligheid van gepersonaliseerde cholzuur behandeling van patienten met defecten in de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56230

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Cholzuur

Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
- Aangeboren metabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

Metabole ziekte, Zellweger spectrum aandoening

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: VriendenLoterij

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cholzuur, Galzuursynthese defect, Magistrale bereiding, Veiligheidsstudie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Mate van suppressie van endogene galzuursynthese (verlaging van urine en/of serum DHCA en THCA en verhoging van FGF-19)
2. Type en frequentie ongewenste voorvallen
3. type en frequentie bijwerkingen (verandering in plasma transaminasen (AST, ALT) en geconjugeerde bilirubine.

Secundaire uitkomstmaten

- Toename van normale primaire galzuren (toename van urine-CA)
- Verandering in serum-ALT, AST, transminasen, γ -glutamyltranspeptidase, geconjugeerd bilirubine, totale bilirubinespiegels, gamma-GT, alkalische fosfatase, alfa-1-fetoproteïne
- Verandering in de eiwitsynthese van de lever (ahv protrombinetijd [PT])
- Verandering in mate van coagulopathie (gemeten met PT, aPTT, factor V en factor VII)
- Verandering in gewichtstoename (weight-for-height percentile)
- Verander de totale groeisnelheid van de lichaamslengte (cm / jaar, alleen in die met het resterende groeipotentieel).
- Verandering in vetoplosbare vitamines (A, D, E) niveau en totaal cholesterol
- Ontwikkeling van fibrose (bepaald door fibroscan en ELF-test)
- Ontwikkeling van cirrose

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Galzuursynthesedefecten zoals enkelvoudige enzymaandoeningen bij galzuursynthese (bekend als SED) en Zellweger-spectrumstoornis (ZSD) zijn ernstige invaliditeitsaandoeningen. Ten minste enkele van de klinische afwijkingen, waaronder ernstige leverstoornissen en groeiachterstand worden veroorzaakt door de accumulatie van toxische tussenproducten van galzuur. Van galzuursuppletie door cholzuur (CA) is de hypothese afgeleid dat het de endogene galzuurproductie vermindert, de galsecretie stimuleert en de galstroom en micellaire solubilisatie bij deze patiënten verbetert. CA behandeling is een goedgekeurde therapie voor SED-patiënten in Nederland. Voor ZSD is CA echter alleen geautoriseerd in de Verenigde Staten. CA is geregistreerd als een weesgeneesmiddel en CA-behandeling is erg duur, maar onderzoek naar CA-behandeling van galzuursynthesedefecten is beperkt. Gepersonaliseerde behandeling met apotheek bereide CA-capsules kan de kosten van CA-behandeling lager en duurzamer maken.

Het primaire doel is om de veiligheid op lange termijn van gepersonaliseerde CA voor de behandeling van patiënten met galzuursynthesedefecten te onderzoeken. Onze secundaire doelstellingen zijn het onderzoeken van het langetermijneffect (behandeling van 5 jaar) van cholzuurbehandeling op klinische en biochemische parameters en de farmacokinetiek van CA in deze patiëntenpopulatie. Een ander secundair doel is het bepalen van de haalbaarheid en duurzaamheid van gepersonaliseerde geneesmiddelen voor patiënten met een zeldzame ziekte.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518652-23-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het onderzoeken van de lange termijn veiligheid van gepersonaliseerde cholzuur behandeling van patiënten met defecten in de galzuursynthese op basis van klinische en biochemische parameters.

Onderzoeksopzet

Open-label, single-center en niet-gerandomiseerde interventiestudie. Dit ontwerp is het meest geschikt omdat het aantal patiënten klein is vanwege de zeldzaamheid van de ziekte en het heterogene fenotype van de aandoening. Er is gekozen voor een ontwerp met één centrum vanwege de expertise in ZSD en SED

binnen het Academisch Medisch Centrum (AMC). Bovendien bezoeken bijna alle ZSD-patiënten in Nederland de polikliniek van het AMC. De duur van het onderzoek zal 5 jaar zijn.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Cholzuur behandeling

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor de patiënten is beperkt aangezien de meeste onderzoeken plaatsvinden ten tijde van reguliere polibezoeken en bloedonderzoek is een standaard onderdeel van deze bezoeken (650 uL extra bloed wordt per bezoek afgenomen).

De extra onderzoeken tijdens deze polibezoeken bestaan uit: verzamelen van urine portie middels een urineopvangzakje, scoren van neurologische mijlpalen, fibroscan meting. Het scoren van neurologische mijlpalen is een kleine tijdsbelasting. Fibroscan is een onderzoek van 1 minuut in de spreekkamer dat niet belastend is en stralenvrij. Een extra bezoek aan het ziekenhuis is noodzakelijk in week 2 en 6 na start cholzuur behandeling, of 4 weken na een dosiswijziging. Tijdens dit bezoek worden gewicht en lengte gemeten, bloed afgenomen (550 uL) en urine verzameld (minimaal volume 5 mL)

Cholzuur is een lichaamseigen stof waarvan lange termijn veiligheidsgegevens bij behandeling van Zellweger Spectrum en verschillende galzoutsynthese stoornissen bekend zijn.

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

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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Galzuursynthese defect als gevolg van een enkelvoudige enzymdefect in de galzuursynthese OF Zellweger spectrum aandoening met tenminste één van de volgende kenmerken: steatorroe (bevestigd volgens lokaal protocol), verhoogde transaminasen (ALAT en/of ASAT), ontwikkelingsachterstand, neurologische symptomen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Korte levensverwachting van < 12 maanden (ernstige disfunctie van meerdere organen)
- Gedecompenseerde levercirrose
- Hoge serumbilirubinespiegels (geconjugeerd bilirubine > 20 µmol/l)
- Verlengde protrombinetijd (PT > 15s, niet vanwege vitamine K-tekort)
- Zwangerschap en hoge totale galzuurserumspiegel (> 40 µmol/L)
- Allergie voor één van de bestanddelen van CA-capsules.

Er zijn aanvullende exclusie criteria vastgesteld voor patiënten met de ziekte van Zellweger:

- Verhoogde leverenzymen tijdens eerdere CA-behandeling
- Normale biochemische parameters (THCA en/of DHCA ≤ 1,0 µmol/L)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	28-05-2020
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cholzuur
Generieke naam:	Cholzuur

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2020
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
	Kamer G4-214
	Postbus 22660
	1100 DD Amsterdam
	020 566 7389
	mecamc@amsterdamumc.nl
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2023
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

CTIS

EudraCT

CCMO

ID

CTIS2024-518652-23-00

EUCTR2019-001528-37-NL

NL69597.018.19