

Klassieke galactosemie: voorspellen van de klinische uitkomst

Gepubliceerd: 10-07-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Doel van dit onderzoek is het onderzoeken van de associatie tussen de individuele residuele galactose oxidatie capaciteit (in vivo en in vitro gemeten) en de klinische uitkomsten, en tussen de mate van afwijkende galactosylering en de klinische...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON46279

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Klassieke galactosemie: voorspellen van de klinische uitkomst

Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
- Aangeboren metabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

galactose-1-fosfaat uridylyltransferase deficiëntie, klassieke galactosemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Stichting Metakids

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fibroblasten, galactosylering, klassieke galactosemie, oxidatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten

Deel A: Galactosyleringspatronen

In serum worden G0(ongegalactosyleerd)/G1(met 1 galactosylgroep) en G0/G2 (2 galactosylgroepen) ratios bepaald, welke kunnen wijzen op defecte samenstelling van N glycanen. De associatie van deze incorporatie ratios met het KG phenotype (mild of ernstig) wordt bepaald.

Deel B1: In vivo galactose oxidatie meting

Het cumulatieve percentage van ingenomen [1-13C galactose], gemeten als [1-13C] CO₂ in uitademingslucht (CUMPD), wordt gemeten in de adem monsters afgenomen voor start van het onderzoek en 60,90 en 120 minuten na inname van 7 mg/kg [1-13C] galactose. De associatie van de CUMPD met het KG phenotype (mild of ernstig) wordt bepaald.

Deel B2: In vitro galactose oxidatie meting

De galactose index (ratio van U13C6-Galactose-1-phosphate/ U13C6-UDP-Galactose) welke een maat is voor galactose metabolisme, wordt gemeten in opgekweekte huidcellen a 2 uur incubatie met U13C6-galactose. De associatie van de

galactose index met het KG phenotype (mild of ernstig) wordt bepaald.

Groep gemiddelden worden bepaald. We verrichten logistieke regressie analyse om de associatie tussen de determinanten en de fenotype subgroep te bepalen.

Receiver Operator Characteristics (ROC) curves worden gemaakt en de Area Under the Curve (AUC) wordt berekend om de validiteit van de determinanten als diagnostische indicatoren voor het ernstige fenotype te bepalen.

Secundaire uitkomstmaten

niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Klassieke galactosemie (KG) is een erfelijke stofwisselingsziekte veroorzaakt door een ernstige deficiëntie van het enzym galactose-1-fosfaat uridytransferase (GALT). Na het drinken van galactose bevattende borstvoeding of flesvoeding worden zuigelingen met KG ernstig ziek. De enige beschikbare behandeling is een galactose beperkt dieet. Dit dieet is levensreddend maar voorkomt niet de ernstige complicaties waar veel patiënten aan lijden, zoals een geestelijke achterstand, neurologische afwijkingen en ovarium falen in vrouwelijke patiënten. De mate van geadviseerde galactose beperking varieert wereldwijd, maar de meeste patiënten hebben een strenge galactose beperking. Het klinische uitkomst spectrum van patiënten is zeer heterogeen met IQ variërend tussen de 44 en 120. Deze variabiliteit is slecht begrepen en er zijn geen goede prognostische biomarkers.

Sinds KG is opgenomen in de Nederlandse hielprik screening worden er patiënten gediagnosticeerd met voorheen onbekende genotypes en fenotypes. Zeker voor deze patiënten is het nu niet mogelijk een prognose te geven van de klinische uitkomst. Alle patiënten met een enzymactiviteit <15% worden nu behandeld met hetzelfde galactose beperkte dieet. Recent echter werd aangetoond dat te sterke galactose beperking even schadelijk kan zijn als te veel galactose inname. Dit strikte dieet zou voor sommige van deze patiënten schadelijk kunnen zijn. Er is een dringende noodzaak tot individuele prognosticering en behandeling.

Onze hypothese is dat de individuele galactose oxidatie capaciteit de mate van afwijkende galactosylering bepaalt en daarmee de ernst van de complicaties van de patiënt. Meting van de individuele galactose oxidatie capaciteit en en evaluatie van de afwijkende galactosylering zouden voorspellers kunnen zijn van uitkomst en individuele galactose tolerantie.

Doel van het onderzoek

Doel van dit onderzoek is het onderzoeken van de associatie tussen de individuele residuele galactose oxidatie capaciteit (in vivo en in vitro gemeten) en de klinische uitkomsten, en tussen de mate van afwijkende galactosylering en de klinische uitkomsten, in patiënten met klassieke galactosemie.

Onderzoeksopzet

Patiënten met een GALT activiteit <15% worden opgedeeld in twee subgroepen: ernstig fenotype en mild fenotype, op basis van intelligentie en of behaald schoolniveau. Het onderzoek bestaat uit 3 onderdelen

Deel A: Galactosylering afwijkingen worden bestudeerd in alle patiënten, in serummonster die al eerder zijn opgeslagen in de biobank.

Deel B: Residuale galactose oxidatie capaciteit wordt gemeten met twee methodes

B1: in vivo meting (galactose ademtest in kinderen en volwassenen)

B2: in vitro galactose oxidatie in fibroblasten (huidbiopt wordt alleen verricht in wilsbekwame volwassenen)

Inschatting van belasting en risico

Belasting en risico

De risico's van deelname aan deze studie zijn verwaarloosbaar.

Deel A: Geen risico. Serum monsters welke eerder zijn afgenomen en opgeslagen in de biobank zullen worden gebruikt.

Deel B1: Verwaarloosbaar. Het betreft orale inname van de een stabiele isotoop. Deze dosis is bewezen veilig voor KG patiënten en is lager dan de dagelijkse productie van galactose door het eigen lichaam. Het enige risico is verslikking bij inname van de waterige oplossing.

De belasting is minimaal omdat het 1) geen invasieve procedures betreft 2) de inzet gevraagd van de patiënt is minimaal, namelijk 10 ml waterige oplossing drinken en 3 maal uitademen in een buisje 3) patiënten kunnen rusten, televisie kijken op op de computer werken, 4) het is een eenmalige test met een totale duur van 3 uur.

Deel B2: Verwaarloosbaar. Een huidbiopt is een veilige procedure. Complicaties kunnen optreden: bloeding of infectie. Deze zijn eenvoudig behandelbaar. Voor wilsbekwame volwassenen is het een weinig belastende procedure omdat de afname plaatsvindt in verdoofde huid, de procedure zeer kortdurend is en eenmalig is.

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

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

GALT enzym activiteit <15% en/of
twee nul of ernstige missense variaties in het GALT gen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

personen met slikproblemen worden geexcludeerd uit deel B1 (galactose ademtest) van de studie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-09-2017
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2017

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2018
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	NL61575.018.17