

# Inspanningsintolerantie bij de ziekte van Fabry

Gepubliceerd: 08-04-2021 Laatste bijgewerkt: 19-07-2024

Kortademigheid, moeheid en spierpijn tijdens of vlak na inspanning zijn veelvoorkomende klachten van patiënten met de ziekte van Fabry. Deze klachten worden samengevat in het woord inspanningsintolerantie. Waarom Fabry patiënten deze klachten hebben...

|                             |                                                  |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                  |
| <b>Status</b>               | Werving gestart                                  |
| <b>Type aandoening</b>      | Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG       |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON55038

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Inspanningsintolerantie bij de ziekte van Fabry

## Aandoening

- Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG
- Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG

### Synoniemen aandoening

angiokeratoma corporis diffusum, ziekte van Fabry

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Interne Geneeskunde- Endocrinologie en Metabolisme

**Overige ondersteuning:** Eigen afdelingsgeld; stichting SPHINX Amsterdam en United for Metabolic Diseases (collectebusfonds) en FSIGN (Fabry patiëntenvereniging)

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Cardiopulmonale testen, Inspanningsintolerantie, Ziekte van Fabry

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

1. Verschil in  $\dot{V}O_2$  kinetiek tussen Fabry patiënten en gezonde vrijwilligers, zal als een maat worden gebruikt om inspanningscapaciteit uit te drukken.
2. Om de oorzaak van inspanningsintolerantie te bepalen, zal ook klinische follow-up data (Amsterdam UMC klinische Fabry database) worden gebruikt. Met de volgende parameters zal rekening worden gehouden (cardiale beeldvorming wordt niet bij gezonde controle groep uitgevoerd, maar is wel bij de Fabry patiënten gedaan in kader van poliklinische zorg):

- Bij pulmonale betrokkenheid/ bronchiale obstructie kan passen:

abnormale FEV1/VC (Tiffeneau-index) gedurende rust. Gedurende maximale inspanningstest: lage  $\dot{V}O_2$  max, lage anaerobe threshold, lage ventilatie reserve (VE), lage  $O_2$  saturatie ( $SpO_2$ ), hoge hartfrequentie (HR) reserve en hoge  $CO_2$  ventilatie equivalent ( $EqCO_2$ ).

- Bij cardiale dysfunctie kan passen:

Op cardiale beeldvorming (onderdeel van routine poliklinische follow-up van Fabry patiënten in het AMC): tekenen van Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF):

- Lage early diastolic mitral annular velocity  $e^*$  (septaal  $< 7$  cm/s and

lateraal  $< 10$  cm/s);

- Ratio tussen transmitrale Doppler vroege vulling snelheid tot weefsel Doppler vroege diastolische mitralis annular snelheid ( $E/e^*$ )  $\geq 9$  of tricuspidalis regurgitation (TR) snelheid  $> 2.8$  m/s;
- Globale longitudinael strain (GLS)  $< 16\%$ ;
- Linker atrium volume index (LAVI)  $\geq 29$  ml/m<sup>2</sup>;
- Linker ventrikel massa index (LVMI) van 115 g/m<sup>2</sup> and 95 g/m<sup>2</sup> voor mannen en vrouwen, respectievelijk, relatieve wanddikte  $> 0.42$ , linker ventrikel wanddikte  $\geq 12$  mm);
- Biochemisch: NT-proBNP  $\geq 125$  pg/ml (sinus ritme) and NT-proBNP  $\geq 365$  pg/ml (atrium fibrilleren).

Bij skelet spier veranderingen kan passen:

Tijdens maximale inspanningstest: lage  $\dot{V}O_2$  max, lage hartfrequentie (HR) reserve, lage maximale  $O_2$  pulse, lage anaerobe drempel (AT). Hoge ventilatie reserve (VE).

Tevens in de spierbiopsen typische tekenen van sfingolipiden accumulatie, mitochondriële dysfunctie en tekenen van spier atrofie (op echo van bovenbeen en verminderde spierkracht).

### **Secundaire uitkomstmaten**

Om te evalueren of de onderzochte intermitterende inspanningstest geschikt is voor het meten van behandel effecten in de toekomst, wordt de  $\dot{V}O_2$  kinetiek gecorroleerd met:  $\dot{V}O_2$ -max en SQUASH questionnaire uitkomsten.

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Fabry is een zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte veroorzaakt door een genetische verandering (mutatie), die leidt tot stapeling van \*vetachtige\* stoffen (onder andere Gb3) in hersenen, nieren en hart. Recent onderzoek in het AMC heeft laten zien dat een deel van de Fabry patiënten als gevolg van de ziekte op latere leeftijd hartfalen ontwikkelt. Problemen van het hart kunnen het inspanningsvermogen verminderen, mogelijk al in een veel vroeger stadium van de hartziekte bij Fabry dan nu bekend. Mogelijk spelen veranderde functie van de andere spieren van het lichaam en/of de longen ook een rol. Wanneer duidelijk is wat de oorzaak van de klachten is, kan een meer gerichte behandeling worden ingezet of worden ontwikkeld.

In dit onderzoek zullen wij inspanningstesten uitvoeren bij patiënten met de ziekte van Fabry en gezonde vrijwilligers, om vervolgens de testuitslagen tussen de twee groepen te kunnen vergelijken.

## Doel van het onderzoek

Kortademigheid, moeheid en spierpijn tijdens of vlak na inspanning zijn veelvoorkomende klachten van patiënten met de ziekte van Fabry. Deze klachten worden samengevat in het woord inspanningsintolerantie. Waarom Fabry patiënten deze klachten hebben is niet helemaal duidelijk. Het doel van dit onderzoek is om inzicht te krijgen in de oorzaken en de ernst van inspanningsintolerantie bij Fabry patiënten en inzicht te krijgen hoe het inspanningsvermogen verbeterd kan worden. Met dit onderzoek kunnen patiënten met de ziekte van Fabry gerichtere behandeladviezen krijgen, met als doel de klachten zouden te verminderen.

## Onderzoeksopzet

Monocenter cross- sectionele observationele studie met case- control groepen.

## Inschatting van belasting en risico

- Aantal visites: twee telefonische visites, 1 fysieke visite (in geval van spierbiopsie totaal 2 fysieke visites). Totaal zal dit 5 uur bedragen.  
Extra visite: voor percutane naald spierbiopsie (optioneel), deze extra visite zal ongeveer 1 uur van duur zijn.

Activiteiten tijdens de studie zullen zijn (duur--> 5 uur):

- algemeen lichamelijk onderzoek van hart en longen.
- bloed afnames (2 bloedafnames, totaal: 13.5 ml bloed (3 ml extra, indien

patiëntpercutane spierbipt ondergaat)

- Vragenlijsten over dagelijkse fysieke inspanning en klachten van inspanningsintolerantie (geschatte duur voor invullen 20 minuten en zal patiënt thuis invullen).
- Maximale en intermitterende cardiopulmonale inspanningstesten
- Rust spirometrie, krachttest van bovenbeen en 3D echo van bovenbeen

Optioneel tijdens fysieke studievizite nummer 2 (duur--> 1 uur):

- Naald spierbipt van de musculus vastus lateralis (3 maal, grootte van een spierbipt is ongeveer vergelijkbaar met een rijstkorrel)

Risico's:

Het ondergaan van naaldspierbipten van de musculus vastus lateralis zal optioneel zijn en alleen worden verkregen als dit als veilig wordt ingeschat en met toestemming van de patiënt.

Inschatting of het verrichten van een spierbipt veilig is zal gebeuren door bepaling van bloedingstijden, om stollingsstoornissen uit te sluiten. Patiënten die plaatjesaggregatieremmende therapie gebruiken, zullen deze medicijnen in overleg met de voorschrijver voor 7 dagen voor de biopsie en 3 dagen erna staken, alleen indien dit veilig wordt geacht).

Belangrijk om te vermelden is dat de cardiopulmonale inspanningstesten niet voldoende zijn om vast te stellen of de inspanningsintolerantie wordt veroorzaakt door een probleem van het hart of een probleem in de skeletspier (of een combinatie van beide). Hiervoor zijn spierbipten nodig, om de vorm en functie van de spier te kunnen beoordelen. Mocht uit dit onderzoek blijken dat er een significant probleem is in de energiehuishouding van de skeletspier ten gevolge van de ziekte van Fabry, dan vraagt dat om een andere therapeutische aanpak dan een geïsoleerd hartprobleem

## Contactpersonen

### Publiek

Selecteer

Meibergdreef 9  
Amsterdam 1105 AZ  
NL

### Wetenschappelijk

Selecteer

Meibergdreef 9  
Amsterdam 1105 AZ  
NL

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Voor Fabry patiënten:

- Mannen en vrouwen met een definitieve diagnose ziekte van Fabry.

Voor gezonde controles (vrijwilligers):

- Gezonde mannen en vrouwen met een leeftijd van 18 jaar of ouder.

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voor Fabry patiënten:

- Zwangerschap;
- Recent doorgemaakt myocardinfarct (< 6 maanden);
- Ongecontroleerde cardiale ritmestoornis (atrium fibrilleren/ 3e graads AV blok), die leiden tot hemodynamische problemen;
- Gebruik van medicatie die chronotrope incompetentie nabootst (bijv. beta-blockers), wat niet minimaal 24u voor de test gestaakt kan worden.
- Geïmplanteerde pacemaker of cardiale device, met een complete ventriculaire pacing functie;
- Ongecontroleerd hartfalen met hemodynamische problemen;
- Ongecontroleerde hypertensie (Systolische bloeddruk > 150 mmHg en Diastolische bloeddruk > 100 mmHg);
- Actieve infectie, anemie of ernstig gestoorde nierfunctie (geschatte

glomerulaire filtratie rate < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) wat invloed kan hebben op de inspanningsperformance;

- Bij visite 2: gebruik van directe of indirecte anticoagulantia (DOAC of vitamine K antagonist)

Voor gezonde controles/ vrijwilligers:

- Alle bovengenoemde exclusie criteria voor Fabry patiënten;
- Een voorgeschiedenis van verminderde longcapaciteit door roken;
- Een anamnese met actief drugsgebruik, wat mogelijk de inspanningsintolerantie beïnvloedt;
- Een anamnese of voorgeschiedenis met astma, COPD, hartfalen, hartchirurgie, cardiale ritmestoornissen of congenitale hartaandoeningen;
- Gebruik van chronische medicatie, die invloed hebben op inspanningstolerantie;
- Chronische ziekten (orthopedisch, endocrinologisch, hematologisch, maligniteit, gastro-intestinaal, neurologisch, myalgeen of inflammatoir) die inspanningstolerantie kunnen beïnvloeden;
- > 6 eenheden alcohol per dag of > 14 eenheden per week.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

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

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestart       |
| (Verwachte) startdatum: | 18-10-2021            |
| Aantal proefpersonen:   | 40                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-04-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-06-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

## 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             |
|--------------------|----------------|
| ClinicalTrials.gov | NCT05413876    |
| CCMO               | NL73534.018.21 |