

Kinetiek van hepcidin bij hemodialyse patiënten.

Gepubliceerd: 31-08-2010 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Serum hepcidine spiegels zijn verhoogd in patiënten die hemodialyse ondergaan en kunnen op die manier bijdragen aan een functioneel ijzertekort en dientengevolge EPO-resistentie. Deze studie is opgezet om de volgende vragen te beantwoorden: 1. Is het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Niet-hemolytische anemieën en beenmergdepressie
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON34512

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Hepcidine en hemodialyse.

Aandoening

- Niet-hemolytische anemieën en beenmergdepressie
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)
- Nieren en urinewegen therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

behandeling met kunstnier, hemodialyse

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: erythropoietine, hemodialyse, hepcidine, ijzer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Serum en dialysaat hepcidine-25 en de isovormen (hepcidine-22 en 20) spiegels.

Secundaire uitkomstmaten

niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Anemie is een veel voorkomend probleem bij patiënten met nierinsufficiëntie (waaronder hemodialyse patiënten) en wordt met name veroorzaakt door een tekort aan erythropoietine (EPO). Sinds 1998 worden patiënten met een anemie ten gevolge van een nierinsufficiëntie veelvuldig behandeld met EPO. In ongeveer 10% van de gevallen is er onvoldoende of zelfs geen respons op EPO. Dit is problematisch: meerdere onderzoeken wijzen uit dat EPO-resistentie is geassocieerd met een verhoogde cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Het onderliggende mechanisme is nog niet opgehelderd, mogelijk hangt het samen met een negatief bij-effect van EPO. Ijzerdeficiëntie draagt bij aan EPO-resistentie en een meerderheid van de hemodialyse patiënten krijgt intraveneuze ijzersuppletie teneinde ferritine spiegels tussen 200-600ng/ml te handhaven. Traditionele indicatoren van de ijzervoorraad zijn echter niet betrouwbaar bij patiënten die hemodialyse ondergaan, voorts is ijzer een potentieel toxine. Hepcidine speelt een sleutelrol in het ijzermetabolisme. Recent is aangetoond dat overexpressie van hepcidine in muizen geassocieerd is met EPO-resistentie. Bovendien bleek het mogelijk om in vivo hepcidine middels antilichamen te neutraliseren, hetgeen bijdroeg aan behandeling van de anemie. Hepcidine zou aldus een waardevol instrument kunnen vormen om EPO-resistentie te voorspellen en de behandeling middels EPO en ijzer te optimaliseren. Hepcidine is zelfs een potentieel aangrijpingspunt voor de behandeling van anemie.

Doel van het onderzoek

Serum hepcidine spiegels zijn verhoogd in patiënten die hemodialyse ondergaan en kunnen op die manier bijdragen aan een functioneel ijzertekort en

dientengevolge EPO-resistentie. Deze studie is opgezet om de volgende vragen te beantwoorden:

1. Is het type dialysemembraan, de dialyseodus en/of de duur van de dialyse van invloed op de klaring van hepcidine?
2. Beïnvloedt de intraveneuze toediening van EPO/ ijzer hepcidine spiegels in hemodialyse patiënten?
3. Worden veranderingen in hepcidine spiegels na dialyse en/of toediening van ijzer/EPO binnen korte tijd weer ongedaan gemaakt in hemodialyse patiënten?

De resultaten van deze studie zullen worden gebruikt voor het ontwerpen en uitvoeren van een grote, Europese, multicenter studie naar de waarde van hepcidine voor het voorspellen van de respons op EPO en het afstemmen van EPO en ijzer behandeling bij patiënten met een chronische nierinsufficiëntie.

Onderzoeksopzet

1. Is het type dialysemembraan (b.v. low vs. high-flux, polysulphon vs. polyamide vs. polyacrylonitrile), de dialyseodus (hemodiafiltratie/hemodialyse) en/of de duur van de dialyse van invloed op de klaring van hepcidine?

Teneinde het effect van dialyse technieken op serum hepcidin spiegels te evalueren, zullen hepcidine spiegel worden bepaald in bloed afgenomen voor en 30 minuten na een hemodialyse sessie. Voorts zullen bloedmonsters worden afgenomen uit de arteriële (bloed dat naar de machine stroomt) en de veneuze (bloed dat van de machine naar de patiënt gaat) lijn om zodoende het arterio-veneuze verschil te kunnen berekenen. Dit zal zowel aan het begin als aan het eind van de dialyse worden gedaan. Dialysaatmonsters zullen op dezelfde tijdstippen worden verzameld om de klaring te berekenen.

Verschillende technieken zullen worden vergeleken:

- * Diverse verschillende dialysemembranen (low-flux vs. high-flux, polysulphon vs. polyamide vs. polyacrylonitrile)
- * Hemodialyse versus hemofiltratie

Per studie zullen 8-10 patiënten worden bestudeerd in een zogenaamd cross-over design. De totale hoeveelheid bloed die per dialyse sessie zal worden afgenomen bedraagt ongeveer 50 ml. Een patiënt zal minimaal met 2 technieken worden bestudeerd en maximaal aan 5 vergelijkingen deelnemen. De totale maximale bloedafname bedraagt aldus ongeveer 250 ml. Ijzer en EPO suppletie zal niet plaatsvinden tijdens deze studie-sessies.

2. Beïnvloedt de intraveneuze toediening van EPO/ ijzer hepcidine spiegels in hemodialyse patiënten?

Teneinde de korte termijn effecten van intraveneuze ijzer en EPO suppletie op hepcidin spiegels te bestuderen, zullen er bloedmonsters worden afgenomen voor

en 1,2,4 en 8 uur na de gift. Deze monsters worden afgenomen uit de arteriële lijn. Dit onderzoek zal plaatsvinden bij patiënten die chronisch behandeld worden met EPO/ijzer tijdens suppletie en na het staken van EPO/ ijzer gedurende tenminste 2 weken (n=8-10 per groep, totaal 16-20 patiënten). Er zullen 5 bloedmonsters worden afgenomen per sessie (totaal ongeveer 50ml). Een patiënt kan onder maximaal 4 omstandigheden worden onderzocht.

3. Worden veranderingen in hepcidine spiegels na dialyse en/of toediening van ijzer/EPO binnen korte tijd weer ongedaan gemaakt in hemodialyse patiënten? Na analyse en interpretatie van de gegevens verkregen middels boven beschreven studies, zal de regulatie van hepcidine meer gedetailleerd worden bestudeerd bij die groep patiënten waarbij een significante verandering in hepcidine wordt gezien (zie punt 1 en 2). Bij deze patiënten zullen gelijksoortige experimenten worden gedaan om een grote verandering in hepcidin te bewerkstelligen. Serum hepcidine spiegels worden vervolgens gemeten op gezette tijden (1,2,4,8, maar ook 24 uur) na de maximale daling in hepcidine spiegels. Er zal in totaal 50-80 ml bloed worden afgenomen per patiënt.

We gaan ervan uit dat de kinetiek van serum hepcidine deels afhankelijk is van de ijzerstatus en inflammatoire processen. Derhalve zal bij alle experimenten ferritine, sTfR, ijzer, transferrine, % hypochrome ery's, hs-CRP, IL-6, Hb, Ht, MCV, MCH, ret Hb en reticulocyten aantal worden bepaald uit baseline bloedmonsters.

Hepcidine-25 en de kleinere isovormen hepcidine-22 en 20 zullen worden gekwantificeerd middels matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF-MS) (Peters, NDT 2009; Swinkels, PLoS One 2008).

Het onderzoek zal worden uitgevoerd gedurende 6-9 maanden. Een patiënt kan theoretisch opeenvolgend deelnemen aan de onderzoeken 1,2 en 3. Dit geeft een belasting m.b.t. het volume bloed wat wordt afgenomen. In overleg met patiënt zal worden gekozen voor een schema waarbij de totale extra bloedafname beperkt blijft tot 400 ml in de loop van 9 maanden.

Inschatting van belasting en risico

De belasting en risico's voor patiënten zijn minimaal.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
Nederland

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
Nederland

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)

volwassen hemodialyse patiënten (ouder dan 18 jaar)
tenminste 4 maanden hemodialyse
geen intraveneus ijzer of EPO tijdens studie-dialysesessies

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

maligniteiten/ infecties/ leverfalen/ gastro-intestinaal bloedverlies of bloedtransfusie
gedurende 4 maanden voorafgaand aan onderzoek

geen informed consent

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Verschillende dialyse technieken
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	NL32498.091.10