

"Opsporing van primaire hyperoxalurie in patiënten met recidiverende nierstenen"

Gepubliceerd: 21-11-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Aantonen van primaire hyperoxalurie in een groep patiënten met recidiverende episoden van nierstenen.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON35996

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DETOX

Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
- Urolithiasen

Synoniemen aandoening

hyperoxalurie; oxalaat nierstenen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: hyperoxalurie, preventie, screening, urolithiasis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Hoogte van de te meten metabolieten in de urine: oxaalzuur, glycolzuur, L-glycerinezuur en gendiagnostiek op het AGXT gen voor primaire hyperoxalurie type 1 en gendiagnostiek op het GRHPR gen voor primaire hyperoxalurie type 2 indien van toepassing.

Secundaire uitkomstmaten

Nierfunctie bij patiënten met recidiverende nierstenen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Recidiverende nierstenen zijn een regelmatig voorkomend medisch probleem. Circa 0.5% van de Nederlandse bevolking heeft hier jaarlijks mee te maken. In het merendeel van de gevallen wordt geen oorzaak gevonden voor het steenlijden. Een aparte groep vormen de patiënten met (erfelijke) primaire hyperoxalurie. Hierbij is er een verhoogde endogene productie van oxaalzuur door deficiëntie van een van de leverspecifieke enzymen AGT of GR/HPR. Primaire hyperoxalurie type 1 ontstaat door mutaties op het AGXT gen en primaire hyperoxalurie type 2 ontstaat door mutaties op het GRHPR gen. De twee vormen van primaire hyperoxalurie zijn zeldzaam met 80 patiënten tot dusver ontdekt in Nederland. De aandoening leidt tot de vorming van calcium-oxalaat neerslagen in de nier: nierstenen en nefrocalcinose (diffuse kalkneerslag in het nierparenchym). Ten gevolge van deze steenvorming en door toxiciteit van oxalaat in het parenchym kan de nierfunctie worden aangetast. Bij 50% van deze patiënten ontstaat hierdoor irreversibele nierinsufficiëntie. Conservatieve therapie (hyperhydratie, kristallisatie remmers) kan de nierschade voorkomen of beperken mits tijdig gestart. De twee meest voorkomende vormen van primaire hyperoxalurie worden gekenmerkt door de genotypen Gly170Arg en Phe152Ile. Patiënten met deze genotypen laten een daling van de oxaalzuurexcretie zien tot normaalwaarden door dagelijks gebruik van pyridoxine, vitamine B6 (25 mg per dag). Dit is de cofactor van het enzym AGT, dat in deze patiëntengroep partieel deficiënt is. Deze behandeling leidt tot het verdwijnen van klachten en symptomen. De nierfunctie blijft daarbij behouden. De twee meest voorkomende genotypen zijn in alle beschreven cohort-onderzoeken wereldwijd geassocieerd met dit gunstige effect van pyridoxine. Naar aanleiding van een epidemiologisch

onderzoek naar het voorkomen van primaire hyperoxalurie in Nederland (van Woerden et al. Nephrol Dial Transplant 2003;18:273-9) ontstond de sterke verdenking op onderdiagnostiek van primaire hyperoxalurie in Nederland. Dit uitte zich onder andere in een grote vertraging tussen het optreden van symptomen en het stellen van de diagnose. Vooral in veel volwassen patiënten was er al terminale nierinsufficiëntie opgetreden bij het stellen van de diagnose. Diagnostiek van primaire hyperoxalurie in een laat stadium werd ook ontdekt in een recent Frans cohortonderzoek, waarbij patiënten werden gediagnosticeerd met primaire hyperoxalurie nadat zij een niertransplantatie vanwege terminale nierinsufficiëntie ("e.c.i.") hadden ondergaan (Harambat et al. Kidney international 2010; 77:443-9). Omdat het belangrijk is de diagnose zo vroeg mogelijk te onderkennen om de nierfunctie te kunnen beschermen, moet de diagnostiek ten aanzien van onbegrepen nierstenen en nierinsufficiëntie worden aangescherpt. Het gaat namelijk om een in principe conservatief-behandelbare aandoening. De schade bij niet behandelen ontstaat door stapeling van het toxische oxaalzuur. Dit maakt de overlevingskansen van een niertransplantaat kleiner.

Screenend onderzoek naar hyperoxalurie bij een populatie patiënten op het laboratorium voor Algemene Klinische Chemie in het AMC, Amsterdam, ontdekte een patiënt met de pyridoxinegevoelige variant van primaire hyperoxalurie type 1 (Clin Chem. 2007;53:1553-5). Een follow-up studie van het eerder beschreven Nederlandse cohort toont aan dat nog altijd de meerderheid van de volwassenen met primaire hyperoxalurie zich presenteert met een terminale nierinsufficiëntie. Deze patiënten blijken bijna allemaal de pyridoxinegevoelige variant te hebben (aangeboden voor publicatie). Het ontdekken van patiënten met primaire hyperoxalurie na een voorgeschiedenis van recidiverend niersteenlijden of ontwikkeling van terminale nierinsufficiëntie geven sterke aanleiding tot het starten van het onderzoek getiteld "Opsporing van primaire hyperoxalurie in patiënten met recidiverende nierstenen". Nadat het cohort in 2003 tot stand was gekomen door onderzoek onder alle Nederlandse nefrologen, waarbij het spectrum van de nierinsufficiëntie werd ontdekt bij primaire hyperoxalurie, verplaatst het focus zich nu naar het terrein van de urologie in verband met de behandeling van patiënten met recidiverende nierstenen.

Op dit moment hebben geen andere studies primaire hyperoxalurie onderzocht als onbekende ("vergeten") oorzaak van recidiverende nierstenen. In het licht van het voorkomend van ontwikkeling van nierinsufficiëntie zou het diagnosticeren van nieuwe patiënten met een vorm van primaire hyperoxalurie een sterke verbetering geven van de behandeling van patiënten met recidiverende nierstenen. Dit zou tot een nieuwe diagnostische benadering van deze patiëntencategorie moeten leiden, met adequaat metabool urine-onderzoek.

Doel van het onderzoek

Aantonen van primaire hyperoxalurie in een groep patiënten met recidiverende

episoden van nierstenen.

Onderzoeksopzet

Patiënten zullen worden gerekruteerd op de polikliniek van de afdeling urologie in het OLVG, Amsterdam. Alle patiënten die in het jaar 2010 een procedure ondergingen voor niersteenverwijdering (endoscopisch of middels ESWL, extracorporele shock wave lithotrypsie) worden geïnccludeerd. De tijdsperiode wordt gebruikt om het aantal patiënten te berekenen dat jaarlijks zou moeten worden gescreend om primaire hyperoxalurie in de urologische setting te diagnosticeren. Exclusie vindt plaats indien een secundaire oorzaak voor hyperoxalurie is aangetoond, zoals bij inflammatoire darmziekten, of kortedarmsyndroom. Alle overige patiënten zullen worden benaderd voor diagnostisch onderzoek naar primaire hyperoxalurie middels urinescreening.

De benadering van patiënten zal trapsgewijs worden uitgevoerd, in overeenstemming met de procedure bij de screeningsstudie die in 2007 werd uitgevoerd en als zodanig beoordeeld door de METC van het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam. In eerste instantie ontvangen de *kandidaat-deelnemers* een verzoek om deel te nemen aan een onderzoek naar nierstenen. Indien het antwoord hierop positief is, zal een uitgebreide informatiebrief voor geïnformeerde toestemming (informed consent) worden toegestuurd naar de kandidaat-deelnemers. In deze brief staan achtergrond en doelstelling van het onderzoek uitgelegd. Na verkrijgen van geïnformeerde toestemming zal aan deelnemers worden gevraagd om een portie urine in een droge container in te leveren bij het laboratorium voor analyse van oxaalzuur, glycolzuur en L-glycerinezuur voor diagnostiek naar primaire hyperoxalurie. Een monster EDTA bloed zal worden afgenomen voor nadere gendiagnostiek voor exacte bepaling van het type primaire hyperoxalurie indien de metabole urinescreening een primaire hyperoxalurie aantoont.

Inschatting van belasting en risico

Risico's minimaal bij 8 ml bloedafname voor diagnostiek. Dit wordt alleen verricht bij sterke verdenking op primaire hyperoxalurie, op grond van urine-onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
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)

Patiënten met recidiverende nierstenen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Secundaire vorm van hyperoxalurie door kortedarmsyndroom, of inflammatoire darmziekten.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-05-2011

Aantal proefpersonen: 250

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-11-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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

CCMO

ID

NL36032.100.11