

Anemie e.c.i.: Klinische evaluatie van nieuwe parameters in de anemie diagnostiek

Gepubliceerd: 21-10-2014 Laatst bijgewerkt: 22-04-2024

Deze studie heeft als doel de klinische meerwaarde van de nieuwe anemie parameters RET-HE, RPI, sTfR, sTfR/log(ferritine) en transferrine/log(ferritine) te evalueren in een prospectieve, gerandomiseerde studie. Hypothese is dat op basis van de extra...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41145

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Klinische evaluatie van nieuwe parameters in de anemie diagnostiek

Aandoening

- Niet-hemolytische anemieën en beenmergdepressie

Synoniemen aandoening

bloedarmoede, ijzergebrek

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Catharina-ziekenhuis

Overige ondersteuning: Initiatief voor het onderzoek ligt bij kliniek/laboratorium;soluble transferrine receptor reagents wordt gratis verstrekt door Roche Diagnostics. Personele kosten van de onderzoekers (K. Coene en N. Wlazlo) gaan uit opleidingsbudget;gezien

onderzoek een regulier onderdeel uitmaakt van de opleiding tot specialist. Eventuele andere kosten zullen gedekt worden door de betreffende afdelingsbudgetten.,Roche Diagnostics

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anemie, ijzergebrek, RET-He, soluble transferrine receptor

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Tijd vanaf baseline tot eerste classificatie van de anemie (ferriprief, remming/ACD, renaal, anders, etc)
- Tijd vanaf baseline tot het stellen van een diagnose (definitief ziektebeeld zoals ulcus, coloncarcinoom, MDS, e.d.)
- Tijd vanaf baseline tot eventuele start van therapie (bijvoorbeeld orale ijzersuppletie)
- Respons op therapie: absolute Hb-stijging 8 en 16 weken vanaf baseline
- Respons op therapie: percentage van benodigde Hb-stijging vergeleken met baseline na 8 en 16 weken ($(\text{Hb 8 of 16 weken} * \text{baseline Hb}) / (\text{target Hb} * \text{baseline Hb}) * 100$). Target Hb is 7.5 voor vrouwen en 8.5 voor mannen.
- Respons op therapie: veranderingen in anemieparameters 16 weken na baseline (Delta*s van ferritine, RET-HE, sTfR, Reticulocyten, RPI, transferrine/log(ferritine) ratio).
- Percentage patiënten met normalisatie van het Hb na 16 weken ($\text{Hb} > 7.5$ en > 8.5 mmol/L respectievelijk voor vrouwen en mannen)
- Verschuivingen in de Thomas plot onder therapie

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In bestaande Nederlandse richtlijnen over anemie diagnostiek (Nederlands Huisartsen Genootschap, Landelijke Eerstelijns Samenwerkingsafspraken) wordt hoofdzakelijk gevaren op het MCV en het ferritine om een eerste classificatie aan te brengen in de mogelijke oorzaak van een anemie. Recente studies laten zien dat vooral het MCV een slecht onderscheidend vermogen heeft om de verschillende oorzaken van anemie te duiden (Leers et al. Int. Jnl. Lab. Hem 2010; 32, 572-581). De interpretatie van het ferritine kent problemen indien er sprake is van een onderliggende acute fase respons waarbij het ferritine vals verhoogd kan zijn. Het kan daarom met de huidige generatie anemieparameters lastig zijn om een ferriprieve anemie van een anemie bij infectie of chronische ziekte (ACD) te onderscheiden. Er zijn een aantal nieuwe anemieparameters beschikbaar gekomen die dit onderscheid beter zouden moeten kunnen maken. De klinische waarde van deze nieuwe parameters is echter nog niet prospectief gevalideerd. Het doel van deze studie is om in een prospectieve, gerandomiseerde setting te bepalen of een combinatie van deze nieuwe anemieparameters toegevoegde klinische waarde heeft in de diagnostiek naar anemie.

De nieuwe anemieparameters omvatten zowel cel-gerelateerde markers als markers in plasma. De cel-gerelateerde markers worden met de huidige generatie hemocytometers reeds gerapporteerd. Voor de in het Catharina Ziekenhuis gebruikte Sysmex hemocytometrie apparatuur gaat het om het reticulocyten-hemoglobine equivalent (RET-HE) en de reticulocyten productie index (RPI). Dit zijn parameters die automatisch berekend worden indien een reticulocyten-concentratie gemeten is. De RET-HE geeft een schatting van de hemoglobine concentratie in de reticulocyten. Omdat reticulocyten slechts 1 a 2 dagen in de circulatie zijn, geeft de RET-HE inzicht in de beschikbaarheid van ijzer voor de erythropoïese die de afgelopen dagen heeft plaatsgevonden. Een verlaagde RET-HE wijst dus op een verminderde beschikbaarheid van ijzer voor de erythropoïese in het beenmerg; dit wordt ook wel functioneel ijzergebrek genoemd. Bij een onderliggende inflammatoir proces kan de ijzervoorraad van het lichaam wel voldoende zijn, maar is de beschikbaarheid van ijzer voor het beenmerg verstoord. De RET-HE kan dan uitkomst bieden om te bepalen of de beschikbaarheid dusdanig verstoord is dat er sprake is van een functioneel ijzergebrek. De RPI is een maat om aan te geven of de reticulocyten respons past bij de mate van anemie; een slechte reticulocytenrespons zou kunnen wijzen op een onderliggend beenmergprobleem als oorzaak voor de anemie. Voor de plasma-markers is beschreven dat de verhouding tussen het ferritine en het transferrine (de transferrine/log(ferritine) ratio, Castel et al. CCLM 50:8 2012) toegevoegde waarde biedt in de diagnostiek van ijzergebreksanemie bij een laag-normale ferritine concentratie. Zowel het transferrine als het ferritine worden al routinematig op de chemie-analyzer bepaald, en de ratio kan

automatisch via het laboratorium informatie systeem (LIS) berekend worden. Een aanvullende nieuwe anemieparameter is de soluble transferrine receptor (sTfR). De sTfR is een maat voor de expressie van transferrine receptoren op de membranen van cellen; deze receptoren zijn voornamelijk gelokaliseerd op erythropoietische cellen. De sTfR expressie stijgt bij een toegenomen behoefte aan ijzer en is daarom een maat voor de functionele ijzerbehoefte voor erythropoïese. Ferritine daarentegen is een maat voor de totale ijzervoorraad van het lichaam. In tegenstelling tot ferritine wordt de sTfR niet beïnvloed door een acute-fase respons. De sTfR/log ferritine ratio kan ook gebruikt worden om een beter onderscheid te kunnen maken tussen ijzergebreks-anemie en anemie van de chronische ziekte. Door deze ratio uit te zetten tegen de cel-gerelateerde RET-HE wordt de zogenaamde Thomas-plot verkregen (Thomas en Thomas, Clin Chem 2012 48(7); 1066-1076) en kan een patiëntenpopulatie in 4 kwadranten met bijbehorende diagnose (anemie van chronische ziekte, latent ijzergebrek, ijzergebreksanemie of een combinatie van beiden) opgesplitst worden.

Een andere nieuwe plasma-marker in de diagnostiek naar anemie is hepcidine. Hepcidine is een eiwit dat een centrale rol speelt in de ijzerhuishouding. Hepcidine bindt aan de ijzerexporter ferroportine die zich op cellen in het duodenum en op macrofagen bevindt. Door binding van hepcidine wordt ferroportine geïnternaliseerd en afgebroken. Hierdoor kan er dus minder ijzer vrijgemaakt worden uit de ijzervoorraad. Inflammatie leidt tot een toename van hepcidine expressie, waardoor een functioneel ijzergebrek kan ontstaan. Absoluut ijzergebrek leidt juist tot een afname van hepcidine expressie zodat de ijzervoorraad aangevuld kan worden. Ook hepcidine heeft dus mogelijk een toegevoegde waarde in het diagnostiseren van ijzergebrek bij een onderliggende acute fase respons. Op het moment van schrijven zijn er helaas nog geen routinematige testen beschikbaar om hepcidine in plasma te kunnen meten. De ontwikkeling van nieuwe meetmethoden is een lopend proces dat hopelijk gedurende de looptijd van deze studie zal leiden tot een meer betaalbare methode om alsnog hepcidine te kunnen meten voor de patiënten in deze studie.

Doel van het onderzoek

Deze studie heeft als doel de klinische meerwaarde van de nieuwe anemie parameters RET-HE, RPI, sTfR, sTfR/log(ferritine) en transferrine/log(ferritine) te evalueren in een prospectieve, gerandomiseerde studie. Hypothese is dat op basis van de extra informatie verkregen uit de nieuwe anemie parameters, de anemie eerder adequaat geclassificeerd en behandeld zal worden.

Onderzoeksopzet

De studie start per 1-10-2014 en loopt minimaal tot 31-05-2015. De internist (Dr. W. Peters) die de poliklinische verwijzingen van huisartsen en door andere specialismen beoordeelt, selecteert patiënten van 18 jaar en ouder verwezen in

verband met anemie (of vermoeidheid) die in de studie zouden kunnen participeren. Alle geselecteerde patiënten worden als nieuwe patiënt ingepland op het spreekuur van de arts-onderzoeker (Dr. N. Wlazlo), die voorafgaand aan het polibezoek beoordeelt welke patiënten in aanmerking zouden komen voor participatie in de studie. De arts-onderzoeker zorgt ervoor dat patiënten die in de studie zouden kunnen participeren, minimaal een week voorafgaand aan hun poli-afspraak een brief met uitleg over de studie ontvangen. Tijdens het eerste polibezoek kan de patiënt aanvullende vragen over de studie stellen, vervolgens aangeven wel of niet in de studie te willen participeren en indien van toepassing een toestemmingsverklaring (*informed consent*) tekenen. De arts-onderzoeker voegt de belangrijkste klinische informatie van de te includeren patiënt toe via een SPSS-gebaseerd case record form. Studie-patiënten zullen 1:1 random verdeeld worden over de twee studie takken *Klassiek* en *Modern*. In beide takken zullen zowel de nieuwe anemieparameters als de standaard laboratoriumtesten voor anemiediagnostiek geanalyseerd worden. In de klassieke tak zijn echter de resultaten van de nieuwe anemieparameters niet beschikbaar voor de arts-onderzoeker. In de moderne tak worden de resultaten van de nieuwe anemieparameters wel getoond in het ziekenhuis informatie systeem (ZIS). De laboratoriumsPECIALIST klinische chemie (Dr. K. Coene en supervisor Dr. V. Scharnhorst) verzorgt voor de patiënten in de moderne tak ook een toelichting bij de anemieresultaten in het ZIS (KC consult). Patiënten komen met 8 en 16 weken weer op de poli bij de arts-onderzoeker, waar opnieuw lab bepaald wordt binnen dezelfde tak als waarin de patient bij het eerste bezoek is ingedeeld. Op basis van de uitslagen van de labonderzoeken in de klassieke dan wel moderne tak besluit de arts-onderzoeker in overleg met zijn supervisor tot behandeling van de anemie.

Inschatting van belasting en risico

De belasting van de patiënt bij deze studie is zeer gering. De *nieuwe* bepalingen lopen automatisch mee bij de reguliere reticulocyten en transferrine/ferritine aanvragen, of kunnen uit hetzelfde materiaal verricht worden (sTfR), en daarom is hiervoor geen extra bloedafname nodig. Wel wordt bij alle drie de bloedafnames binnen de studie een extra serumbuis afgenomen voor het bepalen van de erythropoietine (EPO) spiegel indien een anemie bij verminderde beenmergaanmaak zou kunnen passen (RPI<2, RET-HE normaal, Tf/log(ferr) normaal) en mogelijk voor bepaling van hepcidine in de toekomst. Het risico voor de patiënt bij deze studie is ook zeer gering: de patiënten in de tak waarbij de nieuwe parameters niet gerapporteerd worden krijgen zorg volgens de huidige richtlijnen. De patiënten in de tak waarbij de nieuwe parameters en toelichting gerapporteerd worden, lopen slechts het risico om eerder behandeld te worden met gevestigde therapie voor anemie volgens in het CZE geldende protocollen. Bijwerkingen van deze medicijnen zijn bekend en worden in de dagelijkse praktijk aanvaard.

Contactpersonen

Publiek

Catharina-ziekenhuis

Michelangelolaan 2
Eindhoven 5623 EJ
NL

Wetenschappelijk

Catharina-ziekenhuis

Michelangelolaan 2
Eindhoven 5623 EJ
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)

verwijzing door huisarts (of ander specialisme) voor analyse anemie
verwijzing door huisarts (of ander specialisme) voor analyse vermoeidheidsklachten
Leeftijd 18 jaar of ouder

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

Leeftijd onder de 18 jaar

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Enkelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	10-11-2014
Aantal proefpersonen:	300
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2014
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	ID
CCMO	NL50082.060.14