

Optimalisatie van behandeling en follow-up van patienten met acute porfyrie.

Gepubliceerd: 29-06-2015 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

(zie ook: C1. Protocol, bladzijde 12, paragraaf 2) Primair doel:- Het verbeteren van de risico-inschatting voor acute aanvallen en complicaties van patiënten met acute porfyrie. Secundaire doelen: 1. Gegevens en statistieken verzamelen over de ziekte...

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-OMON41815

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Acute Porfyrie

Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Aangeboren metabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

(lekenterm wordt niet gebruikt door patientenpopulatie, nvt), Porfyrie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Stichting Lever Onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hepatocellulair carcinoom, Hypertensie, Nier insufficiëntie, Porfyrie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

(zie ook: C1. Protocol, page 19/20, paragraaf 8.1

Retrospectieve familie cohort studie:

Volledige (voor zover mogelijk) stamboom. Deze gegevens zullen gebruikt worden voor een bepaling van standardized mortality ratio en andere statistieken over het Nederlandse porfyrie cohort.

Prospectief genotype-fenotype variatie case-control studie:

- Aantal aanvallen van acute porfyrie
- Nierfunctie / incidentie van nier insufficiëntie
- Bloeddruk / incidentie van hypertensie
- Hepatocellulair carcinoom / incidentie hepatocellulair carcinoom

Secundaire uitkomstmaten

(zie ook: Protocol C1, blz 19/20, paragraaf 8.1.2 - 8.1.3)

1. Bloeddruk
2. Nierfunctie (Creatinine & GFR)
3. Plasma/urine porfyryne en -precursor levels
4. Zwangerschapscomplicaties
5. Beschrijving voorgaande aanvallen met pijn scores (VAS); klachten (huidig en in het verleden): Buikpijn/parese/psychose/epilepsie

6. DNA methylatie PBGd gen in bloed in hepatocyten
7. Hartritme variabiliteits controle, met ECG gedurende een uur.
8. Haarcortisol
9. Specifieke enzym activiteit en mRNA levels in erythrocyten, fibroblasten en/of hepatocyten.
10. Leverfunctie (ASAT, ALAT)
11. Lever fibrose / cirrhose
12. Incidentie en prevalentie van hepatocellulair carcinoom

Overig:

1. QoL vragenlijsten: SF36, DS14, HADS, open kwalitatieve vragenlijst specifiek gericht op de lasten van acute porfyrie.
2. Perceived Stress Scale (om ervaren stress te correleren aan haar cortisol metingen)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De acute porfyrieën zijn een groep metabole aandoeningen die gekarakteriseerd worden door aanvallen van buikpijn en neuropathie. Ernstige aanvallen kunnen gepaard gaan met hypertensie, tachycardie, hyponatriemie en neurologische symptomen als pareses, psychose en epileptische aanvallen. Deze aanvallen kunnen worden uitgelokt door onder andere vasten, medicatie gebruik, menstruatie, alcohol gebruik en roken. Onbehandeld kunnen ze tot de dood leiden.

De klachten worden veroorzaakt door verminderde activiteit in enzymen die belangrijk zijn in de haem-synthese cyclus; porfobilinogeen deaminase (acute intermitterende porfyrie), protoporfyrinogeen oxidase (variegate profyrie), corproporfyrinogeen oxidase (hereditaire coproporfyrie). Hierdoor stapelen zich schadelijke voorloperstoffen van het haem zoals delta-aminolevulinic acid

(d-ALA) en verscheidene porfyrynes zich op in het lichaam en kunnen leiden tot de verschillende klachten.

De drie hierboven beschreven porfyrieën zijn autosomaal dominant overervende aandoeningen en screening en counseling voor familieleden van patiënten kan belangrijk zijn, zodat aanvallen op tijd herkend kunnen worden en met leefstijl adviezen wellicht voorkomen kunnen worden. Ongeveer 20% van de patiënten met acute porfyrie heeft minimaal één acute aanval tijdens zijn leven en ongeveer 5% heeft vaak terugkerende aanvallen. In families met porfyrie is er een grote verscheidenheid aan verschillende fenotypen en het is nog onbekend wat voor deze variatie zorgt.

Naast de kans op een acute aanval hebben patiënten met porfyrie ook een verhoogde kans op lange termijn complicaties van de ziekte: hypertensie, chronisch nierfalen en hepatocellulair carcinoom. Het risico op een hepatocellulair carcinoom bij porfyrie patiënten zonder lever cirrose is vergelijkbaar met patiënten die hepatitis C geïnduceerde levercirrose hebben.

Doel van het onderzoek

(zie ook: C1. Protocol, bladzijde 12, paragraaf 2)

Primair doel:

- Het verbeteren van de risico-inschatting voor acute aanvallen en complicaties van patiënten met acute porfyrie.

Secundaire doelen:

1. Gegevens en statistieken verzamelen over de ziekte als mortaliteit, morbiditeit ed.
2. Bepalen wat uitlokkende / luxerende factoren zijn voor acute aanvallen en lange termijn complicaties (hypertensie, nierfunctiestoornissen, hepatocellulair) van de ziekte.
3. Evaluatie van huidige follow-up en preventie voor complicaties van de ziekte.

Hoofdvraag: Kan betere geno- en fenotypering leiden tot een betere risico inschatting om zo te voorspellen welke mensen at-risk zijn voor het krijgen van een acute porfyrie aanval, mede als hypertensie, nierfalen en hepatocellulair carcinoom.

Vraagstellingen:

1. Is er een verhoogde mortaliteit en/of morbiditeit bij families met acute porfyrie en vergelijking met de Nederlandse populatie?
2. Kunnen we voorspellen welke patiënten at risk zijn voor aanvallen en lange termijn complicaties?
3. Is het huidige follow-up / screeningsschema voor hepatocellulair carcinoom bij porfyrie adequaat?
4. Is de prognose voor een HCC gevonden door screening bij deze patienten beter dan tumoren gevonden ná de start van klachten. Kan een HCC dat gediagnostiseerd

is tijdens screening curatief behandeld worden?

5. Wat is de last van screening voor patienten / carriers? Gebaseerd op Quality of Life en andere kwalitatieve vragenlijsten.

6. Kan het verschil in frequentie van acuut porfyrische aanvallen verklaard worden door verschillen in de hepatische enzym activiteit tussen verschillende patienten?

7. Hebben patienten met acute aanvallen meer stress en hogere haar cortisol levels vergeleken met asymptomatische cases en controles?

Onderzoeksopzet

(zie ook: C1. Protocol Study Design, pagina 13, paragraaf 3)

1. Retrospectieve familie studie naar de genealogische data van alle families in Nederland met een DNA-geconfirmeerde porfyrie diagnose.

2. Prospectieve genotype/fenotype-variatie case control studie

Inschatting van belasting en risico

(zie ook: C1. Protocol, page 27/28, paragraaf 11.4)

De belasting van dit onderzoek voor porfyrie patienten zal niet afwijken van de zorg die normaal gegeven wordt in het ziekenhuis, naast de extra tijd (geschatte tijd +/- 1 uur) die gespendeerd zal worden aan het afnemen van gestandaardiseerde vragenlijsten. Onderzoeken als bloeddrukmetingen, bloed/urine afnames vallen voor deze populatie onder de standard-care. Deze patienten zullen gezien worden tijdens routine controle afspraken en zorgt dus voor geen alternatieve belasting. De risico's van bloedafname bestaan uit het ontstaan van een hematoom op de afnameplaats en infectie van de afnameplaats.

De controles zijn niet-aangedane sibs, vrienden, en partners van de cases. Zij komen in principe al mee als begeleiders van de cases naar de polikliniek.

Alleen wilsbekwame patienten en controles van 18 jaar en ouder worden gevraagd voor deelname aan de biopsie. Ze krijgen een uitleg over het onderzoek van een van de onderzoeksmedewerkers en de risico's van de 20G-FNB van de lever zullen uitvoerig besproken worden. De meeste studies naar complicaties van biopsieën zijn gebaseerd op onderzoeken met een dikkere 16G-FNB naald bij patienten met pre-existente leverziekte. Daar de levers van onze patienten en controles niet-cirrhotisch zijn verwachten we een lager risico bij onze populatie. Het risico bestaat volgens de literatuur vooral uit pijn en kleine bloedingen (5.6%). Verder is er een 1.7% kans op een ergere complicatie (opname of bloeding die gestopt moet worden middels interventie). Het risico op sterfte is 0.06%.

Het is ook voor de proefpersonen mogelijk mee te doen aan dit onderzoek zonder een 20G-FNB van de lever te ondergaan. Op het informed consent formulier is een aparte toestemmingsvraag voor de 20G-FNB.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's-Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015 CE
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's-Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015 CE
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

(zie Protocol C1. pagina 14, paragraaf 4.2 Inclusie criteria)

Patienten met acute porfyrie:

- Leeftijd van 12 jaar en ouder
- Verminderde gemeten enzymactiviteit van porfobilinogeen deaminase (acute intermitterende porfyrie), protoporphyrinogeen oxidase (variegate porfyrie), coproporphyrinogeen

oxidase (hereditary corproporfyrie) of een inactiverende mutatie in het corresponderende gen of beiden.

- Symptomatische en asymptomatische patiënten met een bekende acute porfyrie mutatie of biochemisch bewijs van een acute of eerder doorgemaakte porfyrie aanval.;Gezonde controles zijn familieleden, partners of vrienden die geselecteerd worden mbv patiënten.;Voor beide groepen is een ondertekend informed consent vorm vereist.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

(zie Protocol C1. pagina 14)

Proefpersonen met een verhoogd risico op basis van de American Association for the Study of Liver Diseases, en andere risico factoren gebaseerd op lokale ervaring, worden geexcludeerd voor het leverbiopt: ; - Jonger dan 18 jaar

- Oncoöperatieve patiënt
- Ernstige coagulopathy
- Infectie van het hepatisch bed
- Extra-hepatische galwegobstructie
- Ascites
- Morbide obesitas
- Mogelijke vasculaire laesies in de lever
- Amyloidose
- Enchinococcose
- Lever fibrose/cirrhose
- Pre-existente maligniteit v/d lever.

Andere risicofactoren zijn levercirrhose, lever fibrose en een pre-existente maligniteit in de lever. Alleen volwassenen die informed consent kunnen tekenen komen in aanmerking voor een lever biopsie.

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-07-2015
Aantal proefpersonen:	1326
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	NL49954.078.14