

Verschillen in genetische codering voor HFE, HMOX1 en haptoglobine, van belang voor de verwerking van ijzer en heem, in relatie tot de ernst van hemofilie arthropathie

Gepubliceerd: 09-04-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Het doel van de studie is om te evalueren of deze drie genetische kenmerken de gevoeligheid voor gewrichtsschade in hemofiliepatiënten kunnen voorspellen. Hiervoor gaan we de associatie bepalen tussen de mate van progressie van gewrichtsschade en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON41231

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Ijzer / heem verwerking en hemofilie arthropathie

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

bloederziekte, hemofilie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Heem, Hemofilie, IJzer, Kraakbeen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire onderzoeksvariabelen zijn de aanwezigheid van een HFE genmutatie, de lengte van de (GT)n-repeat in de promoter regio van het HMOX1 gen en het Hp genotype. Deze parameters zullen worden gerelateerd aan de progressie van de radiologische gewrichtsschade, gemeten als de toename van de Pettersson score per jaar; dit laatste wordt bepaald aan de hand van retrospectief verkregen data van de betrokken patienten.

Secundaire uitkomstmaten

Het aantal gewrichtsbloedingen per jaar zoals bijgehouden door de patienten, de leeftijd waarop de eerste gewrichtsbloeding optrad en de ernst van de hemofilie hebben een effect op de progressie van de gewrichtsschade en kunnen de relatie tussen de verschillen in genetische codering voor de verwerking van ijzer en heem en de mate van gewrichtsschade verstoren.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In de genetische stollingsstoornis hemofilie treden herhaaldelijke gewrichtsbloedingen op die kunnen leiden tot specifieke veranderingen in het synovium en kraakbeen, genaamd hemofilie arthropathie. Er is een onverklaarde

variatie in de gevoeligheid voor het optreden van gewrichtsschade. Zelfs met een vergelijkbaar bloedingspatroon, verschilt de mate van radiologische gewrichtsschade tussen patienten.

Het is aangetoond dat hemoglobine en zijn afbraakproducten heem en ijzer, belangrijke factoren zijn die bijdragen aan het ontstaan van gewrichtsschade. Een stoornis in het klaren van ijzer uit het gewricht kan een rol spelen in het ontwikkelen van ernstigere gewrichtsschade. Verschillende mechanismen kunnen hierbij betrokken zijn.

In deze studie focussen we op drie genetisch bepaalde mechanismen (polymorfismen). 1) Een pilot studie in hemofiliepatienten suggereert een associatie tussen dragerschap van een hemochromatose gen (HFE) mutatie en de ernst van hemofilie arthropathie. 2) Een mogelijk beschermingsmechanisme tegen heem-geïnduceerde schade is heem-oxygenase (HO)-1 dat heem afbreekt. De lengte van een guanine-thymidine (GT)n-repeat in de promotor regio van het gen dat codeert voor HO-1 (HMOX1) bepaalt de mate van HO-1 inductie. Een lange (GT)n-repeat (n-repeat * 25) resulteert in minder HO-1 expressie. In reumatoïde arthritis is dit geassocieerd met ernstigere gewrichtsschade. 3) Een ander beschermingsmechanisme tegen gewrichtsschade is het eiwit haptoglobine (Hp) dat hemoglobine wegvangt. Er zijn twee allelen van het Hp gen, coderend voor drie verschillende fenotypen: Hp2-2 heeft de laagste hemoglobine-bindings capaciteit in vergelijking met de andere twee fenotypen, wat suggereert dat hemofilie patienten met dit fenotype gevoeliger zijn voor bloed-geïnduceerde gewrichtsschade.

Doel van het onderzoek

Het doel van de studie is om te evalueren of deze drie genetische kenmerken de gevoeligheid voor gewrichtsschade in hemofiliepatienten kunnen voorspellen. Hiervoor gaan we de associatie bepalen tussen de mate van progressie van gewrichtsschade en deze drie genetische karakteristieken: dragerschap van een HFE mutatie, de lengte van de (GT)n-repeat in de HMOX1 promotor regio, en het Hp genotype.

Onderzoeksopzet

De studie is opgezet als een cross-sectionele studie om lichaamsmateriaal te verzamelen en gebruik te maken van retrospectief verzamelde longitudinale klinische data. Er zal geen interventie toegepast worden. Ernstige hemofilie patienten bezoeken de Van Creveldkliniek regelmatig, 2 a 3 keer per jaar, en matige hemofilie patienten minimaal 1 keer per jaar. Tijdens deze bezoeken wordt er voor routine onderzoek bloed afgenomen. Gedurende zo'n bloedafname, vragen we de patient om eenmalig 3x10ml extra bloed af te staan voor dit onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn geen risico's of directe voordelen aan dit onderzoek verbonden voor de patient. Röntgenfoto's worden elke 5 jaar gemaakt door de Van Creveldkliniek om gewrichtsschade te bepalen en het aantal bloedingen wordt routinematig door patienten bijgehouden. Tijdens een regulier bezoek aan de Van Creveldkliniek zal een verpleegkundige eenmalig 3x10ml bloed extra afnemen tijdens een routine bloedafname.

De uiteindelijke uitkomst van de studie kan leiden tot een verandering in de profylactische behandeling van patienten om bloedingen nog beter te voorkomen in die patienten die het hoogste risico op schade hebben.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
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)

Patienten met ernstige en matige (factor VIII/IX activiteit *5%) hemofilie van 18 jaar of ouder die op regelmatige basis de Van Creveldkliniek bezoeken en worden behandeld volgens het Van Creveld protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Geen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 21-06-2013

Aantal proefpersonen: 284

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-04-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-02-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	NL42808.041.12