

De transferrine saturatie/hepcidine ratio: een studie naar de diagnostische waarde bij de differentiatie tussen Iron Refractory Iron Deficiency Anemia en ijzergebreksanemie

Gepubliceerd: 19-09-2017 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Het doel van het onderzoek is de TSAT / hepcidine ratio te valideren als een diagnostisch hulpmiddel met een hoge specificiteit om te discrimineren tussen IRIDA en andere oorzaken van een ijzergebreksanemie

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hematologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON50596

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SATURNUS studie

Aandoening

- Hematologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Iron Refractory Iron Deficiency Anemia (IRIDA) (geen leken term beschikbaar)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Maxima Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: - hepcidine, - ijzergebreksanemie, - Iron Refractory Iron Deficiency Anemia (IRIDA), - transferrine verzadiging

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De belangrijkste uitkomst van de studie is een afkapwaarde van de TSAT/hepcidine ratio die met een hoge specificiteit differentieert tussen IRIDA en IDA vanwege een andere oorzaak dan IRIDA.

Secundaire uitkomstmaten

De studie zal data genereren m.b.t. de mean en interkwartiel ranges van de TSAT/hepcidine ratio van de IRIDA patiënten (n=17) en van de controle groep die een IDA heeft vanwege een andere oorzaak dan IRIDA.

De TSAT/hepcidine ratio's van de controle groep zullen vergeleken worden met de TSAT/hepcidine ratio's van gezonde personen, die zijn vastgesteld in een eerdere studie (Galesloot et al).

Bi-allelische en mono-allelische TMPRSS6 defecten zullen mogelijk gevonden worden in de controle patiënten die verwezen zijn naar de MDL arts of gynaecoloog voor analyse van IDA. In deze controle patiënten wordt de IDA ten onrechte toegeschreven aan alleen gastro intestinaal of gynaecologisch bloedverlies of malabsorptie. De diagnose IRIDA is nog niet overwogen in deze

patiënten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De transferrine-verzadiging (TSAT) / hepcidine-ratio is mogelijk een nuttig diagnostisch middel bij het diagnosticeren van patiënten met Iron Refractory Iron Deficiency Anemia (IRIDA). IRIDA is een erfelijke aandoening veroorzaakt door een defect in TMPRSS6. Matriptase-2, gecodeerd door TMPRSS6, speelt een essentiële rol in het downreguleren van hepcidine, een sleutelhormoon in de ijzer homeostase. Pathogene TMPRSS6 mutaties resulteren in te hoge hepcidin productie ten opzichte van de hoeveelheid lichaamsijzer, waardoor IRIDA ontstaat, een ziekte die wordt gekenmerkt door een microcytaire, hypochrome anemie die niet of onvoldoende reageert op (vooral orale) ijzertoediening. Tot op heden was sequencing van de exonen van TMPRSS6 naar pathologische varianten de gouden standaard voor het diagnosticeren van IRIDA. DNA-studies zijn echter duur en niet altijd afdoende. De observaties uit onze case series (Donker et al, Am J Hematol 2016) over de genotype-fenotype correlatie bij IRIDA-patiënten en hun familieleden ondersteunen het idee dat fenotypische penetrantie van TMPRSS6 defecten beïnvloed wordt door andere (epi) genetische en omgevingsfactoren zoals groei, co-morbiditeit als ontsteking en bloedverlies, en bevestigen eerdere observaties bij muizen en mensen. Aan de andere kant zijn er patiënten met een klinisch fenotype van IRIDA bij wie geen IRIDA-genotype aangetoond kan worden. (klinische waarnemingen, gegevens niet getoond).

Aangezien de kardinale eigenschap van IRIDA een afwijkend hoog serum hepcidine is ten opzichte van de lage lichaamsijzerstatus, veronderstellen wij dat de TSAT / hepcidine verhouding een nuttig diagnostisch hulpmiddel kan zijn. In onze kleine studiestudiepopulatie, bestaande uit IRIDA patiënten en hun familieleden, was de TSAT / hepcidine-ratio inderdaad discriminerend tussen bi-allelische en mono-allele IRIDA-patiënten, en tussen mono-allelische IRIDA-patiënten en hun fenotypisch niet aangedane familieleden met dezelfde heterozygote TMPRSS6 defect, zelfs nadat ijzersuppletie was gegeven, op voorwaarde dat ontsteking afwezig was. Alvorens de introductie als een diagnostische test in de workup van patiënten die verdacht worden van IRIDA, dient validatie van de TSAT/hepcidine ratio te gebeuren in patiënten die een ijzergebreksanemie hebben om een andere reden, bijvoorbeeld onvoldoende ijzerinname, bloedverlies of andere oorzaken van ijzergebreksanemie zoals coeliakie, auto immuun gastritis en Helicobacter pylori.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is de TSAT / hepcidine ratio te valideren als een

diagnostisch hulpmiddel met een hoge specificiteit om te discrimineren tussen IRIDA en andere oorzaken van een ijzergebreksanemie

Onderzoeksopzet

Observationele studie

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan deze studie betekent het afnemen van 11 ml bloed op een enkel tijdstip, afgezien van standaard diagnostische procedures. Daarom kunnen de risico's en lasten van deelname aan het onderzoek als minimaal beschouwd worden. Deelnemers ontvangen geen compensatie of behandeling door deelname aan de SATURNUS studie en zullen niet rechtstreeks profiteren van inclusie. Door deel te nemen aan deze studie zullen de proefpersonen echter bijdragen aan de ontwikkeling van een nieuw diagnostisch hulpmiddel dat kan discrimineren tussen IRIDA en andere oorzaken van ijzergebreksanemie.

Er bestaat een kleine kans dat er een TMPRSS6 variant wordt gevonden bij de patiënten met ijzergebreksanemie in de controlegroep. Als een controle patient een pathologisch mono-allelisch of bi-allelisch TMPRSS6 defect blijkt te hebben, heeft hij/zij een milde vorm van IRIDA, hetgeen de IDA kan verklaren, al dan niet in combinatie met een andere oorzaak zoals bloedverlies of malabsorptie. Deze informatie is relevant aangezien een verklaring voor IDA kan voorkomen dat de patient een uitgebreide workup moet ondergaan om de oorzaak van IDA vast te stellen, en aangezien de diagnose IRIDA klinische consequenties heeft (meestal iv ijzer geïndiceerd). Bovendien is IRIDA een genetische, erfelijke ziekte. De diagnose IRIDA in de deelnemer van de studie maakt het mogelijk om de eerste graads familieleden te screenen op IRIDA (genotypisch danwel fenotypisch).

Contactpersonen

Publiek

Maxima Medisch Centrum

De Run 4600
Veldhoven 5504 DB
NL

Wetenschappelijk

Maxima Medisch Centrum

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)

Inclusie van proefpersonen in de IRIDA groep vindt plaats via een eerder uitgevoerde studie van Donker et al, van IRIDA patiënten. De klinische gegevens van deze patiënten zijn reeds beschikbaar. (Donker et al, Am J Hematol 2016). , Inclusie van de proefpersonen in de non-IRIDA, ijzergebreksanemie groep zal plaatsvinden via de afdelingen spoedeisende hulp, Eerste Hart Hulp, gynaecologie (vrouwen met menorrhagie) en Maag-Darm-Lever ziekten (patiënten met gastrointestinaal bloedverlies en/of malabsorptie), cardiologie en SEH van het MMC.

Inclusiecriteria IRIDA groep:

- Eerdere diagnose IRIDA, monoallelisch of bi allergisch genotype met een IRIDA fenotype, vastgesteld na klinische presentatie.
- microcytaire anemie (MCV < 80 fl, Hb < 7.5 mmol/L voor vrouwen en Hb < 8.5 mmol/L voor mannen)
- Transferrine verzadiging (TSAT) < 10%
- Afwezigheid van inflammatie (CRP < 10 mg/L)
- Niet of slechts gedeeltelijk reagerend op oraal ijzer (responsiviteit oraal ijzer gedefinieerd als Hb stijging van tenminste 2 g/dL na 3 weken ijzertherapie)
- Leeftijd > 18 jaar
- Beschikbare TSAT/hepcidine ratio, bepaald in de afwezigheid van inflammatie, Gebaseerd op deze criteria worden 4 van de 21 beschreven patiënten van de case serie (Donker et al, Am J Hematol 2016) geexcludeerd van de studie vanwege leeftijd < 18 jaarmof vanwege het niet beschikbaar zijn van een TSAT/hepcidine

ratio (in de afwezigheid van inflammatie).

De andere 17 IRIDA patienten zullen in de studie geïncludeerd worden; 11 IRIDA patienten in de bi-allelisch aangedane groep met een homozygoot of samengesteld heterozygoot TMRPSS6 defect, en 6 patienten in de mono-allelisch aangedane groep met een heterozygoot TMRPSS6 defect., Controle groep, Omdat de controle personen in de SATURNUS studie allen een microcytaire anemie hebben, vergelijkbaar met de patiënten in de IRIDA groep, is het fenotype niet discriminerend. Daarom zal bij alle controle personen genotypering van het TMRPSS gen worden verricht. Een relevant fenotype (zie verder) in combinatie met de afwezigheid van pathologische TMRPSS6 varianten van beide allelen, wordt gedefinieerd als non-IRIDA, en maakt de persoon een geschikte controle kandidaat., Inclusie van de proefpersonen in de controle groep zal plaatsvinden via de gynaecologie afdeling en MDL afdeling van het Máxima Medisch Centrum Veldhoven en via de gynaecologie afdeling van het Radboudumc. Om in aanmerking te komen voor inclusie in de studie, moet de proefpersoon aan de volgende criteria voldoen:

- Microcytaire anemie (MCV <80 fL en Hb <7.5 mmol/L L voor vrouwen, Hb < 8.5 mmol/L voor mannen)
- Ferritine <40 µg/L
- Lage TSAT (<10%)
- Leeftijd > 18 jaar
- Lage TSAT (TSAT <10%)
- Afwezigheid van inflammatie (CRP < 10 mg/L)
- Afwezigheid van pathologische TMRPSS6 varianten in de exonen van beide allelen, Nadat een potentiële kandidaat is gecounseld door SEH arts, cardioloog, MDL arts of gynaecoloog, zal er bloed worden afgenomen voor het bepalen van het bloedbeeld, de ijzerstatus en het CRP. Tevens zal er extra spijsmateriaal afgenomen en ingevroren worden voor een hepcidine bepaling en voor DNA diagnostiek naar IRIDA, dat gebruikt kan worden als de patient idd een ijzergebreksanemie blijkt te hebben en toestemming geeft voor deelname. Indien niet aan deze voorwaarden wordt voldaan, zal het spijsmateriaal vernietigd worden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

IRIDA groep: zie onder D4b, Controle groep

Proefpersonen die aan de volgende criteria voldoen, kunnen niet deelnemen aan de studie, omdat deze criteria interfereren met de TSAT en hepcidine waarden.

- Zwangerschap
- Orale ijzerpreparaten gebruikt < 3 maanden voorafgaand aan verwijzing naar de gynaecoloog of de MDL arts
- Diagnose van onderliggende aandoening die gepaard gaat met inflammatie, zoals maligniteit, chronische lever of nieraandoeningen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 07-02-2018

Aantal proefpersonen: 94

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-09-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Maxima Medisch Centrum (Veldhoven)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-02-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Maxima Medisch Centrum (Veldhoven)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-06-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Maxima Medisch Centrum (Veldhoven)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-01-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Maxima Medisch Centrum (Veldhoven)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-01-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Maxima Medisch Centrum (Veldhoven)

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	NL61876.015.17