

Franciscus Reumatoïde Artritis en Cardiovasculaire Interventie Studie

Gepubliceerd: 20-10-2010 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Het primaire doel van deze studie is onderzoeken of een multiële cardiovasculair risico reductieprogramma effectief is in het verminderen van de progressie van intima media dikte (subklinische atherosclerose) bij patiënten met RA in vergelijking...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Kransslagaderaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON34401

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FRANCIS

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen
- Synovia- en bursa-aandoeningen
- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

Slagaderverkalking

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sint Franciscus Gasthuis

Overige ondersteuning: Het onderzoek is grotendeels standaard patientenzorg en valt daarom binnen het patientenzorgbudget. Het is mogelijk dat in een later stadium voor een deel van het project externe subsidie wordt geworven.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Behandeling, Cardiovasculair risico, Preventie, Reumatoide artritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat is de progressie van carotis intima media dikte (IMT) na 5 jaar follow up.

Secundaire uitkomstmaten

secundaire uitkomstmaten zijn volgende:

- 1) cardiovasculaire mortaliteit
- 2) cardiovasculaire events (niet fatale CVA, niet fataal myocardinfarct.
coronary artery bypass grafting (CABG), percutaneous coronary intervention (PTCA), revascularisatie voor perifere arterieel vaatlijden, amputatie ten gevolge van inschaemie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Recente studies hebben aangetoond dat inflammatie nauw verbonden is met atherosclerose. Inflammatoire parameters zoals CRP, leucocyten en complement factor 3 (C3) zijn geassocieerd met coronairlijden, hyperlipidemie, insuline resistentie, metabool syndroom en diabetes mellitus type 2. Verhoging van deze parameters is geassocieerd met activatie van het endotheel en leucocyten en/of verstoring in het vrije vetzuurmetabolisme, wat op hun beurt weer sterk geassocieerd is met de wel bekende cardiovasculaire risicofactoren zoals dislipidemie, hypertensie, overgewicht en zelfs progressie van de atherosclerotische plaque. Het is aangetoond dat lipoproteïne, triglyceriden, vrij vetzuur metabolisme en glucose endotheelcellen kunnen aanzetten tot het produceren van zuurstofradicalen. Verhoogd triglyceriden, glucose of een verstoord vrij vetzuurmetabolisme wordt vaak gevonden bij premature

atherosclerose zoals in het metabool syndroom op diabetes mellitus type 2. Dit komt tot stand via leucocytenactivatie, wat een noodzakelijke stap is bij het ontwikkelen van atherosclerose. Een veelbelovende target voor atherosclerose behandeling is dan ook deze leucocytenactivatie.

Bij patiënten met RA is er eveneens sprake van een verhoogde cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit. Recente studies suggereren dat dit risico gelijk is aan het cardiovasculaire risico van diabetes mellitus type 2 patiënten. Een van de oorzaken van dit verhoogde risico is mogelijks de leucocytenactivatie, welke onderdeel uitmaakt van de ziekte. De oxidatieve stress die vrij komt bij deze uitgebreide inflammatie kan een van de mechanismen zijn. Recente studies hebben ook gesugereerd dat een verminderde capaciteit tot vasculaire regeneratie een rol kan spelen. Inflammatoire markers zoals TNF α en IL-6 zijn geassocieerd met de ernst van subklinische atherosclerose. Er wordt verondersteld dat een betere behandeling van de RA een verlaging van het cardiovasculaire risico geeft. Data over het cardiovasculaire risico bij verschillende behandelingen zijn echter nog niet eenduidig. Tot op heden zijn er geen klinische studies beschikbaar die de outcome onderzoeken bij RA patiënten behandeld volgens de richtlijn cardiovasculair risico zoals die geldt voor diabetes patiënten. Het is al langer bekend dat een dergelijke cardiovasculaire risico interventie in deze laatste groep leidt tot een forse risicoreductie, zelfs voor cardiovasculaire mortaliteit, in een korte follow up periode. Deze resultaten zijn bereikt in groepen van slechts een paar honderd patiënten met diabetes mellitus type 2.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is onderzoeken of een multiële cardiovasculair risico reductieprogramma effectief is in het verminderen van de progressie van intima media dikte (subklinische atherosclerose) bij patiënten met RA in vergelijking tot patiënten die usual care ontvangen.

Secundaire doelen:

The secondary aims are:

- (1) Onderzoeken of een multiële cardiovasculair risico reductieprogramma effectief is in het verminderen van het aantal cardiovasculaire events (klinische atherosclerose) bij patiënten met RA in vergelijking tot patiënten die usual care ontvangen.
- (2) Onderzoeken of er een verschil is in reductie van klinische en subklinische atherosclerose tussen de tight control groep en het parallelle cohort van RA patiënten met een cardiovasculair risico >10% (welke dezelfde behandeling krijgen). Cardiovasculair risico wordt bepaald volgens het SCORE model (72).
- (3) Onderzoeken of celgebonden apoB (d.w.z. apoB gebonden aan leucocyten en erythrocyten) gebruikt kan worden als marker van het cardiovasculaire risico. as marker of risk in these patients;
- (4) Onderzoeken of apoB een beïnvloedbare marker is in RA
- (5) Onderzoeken wat de relatie is tussen leucocyten activatie, AGEs gemeten in

de huid en atherosclerose.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde open, parallelle studie en een prospectief cohort. RA patienten met een cardiovasculair risico gemeten volgens de score model $>10\%$ op baseline worden, wanneer ze voldoen aan inclusie criteria geïncludeerd in een prospectief cohort, en opgevolgd en behandeld volgens een strict cardiovasculair risico reductieprogramma. De RA patienten met een cardiovasculair risico $<10\%$ op baseline worden na toepassing van inclusie en exclusie criteria gerandomiseerd (1:1) tot een van volgende strategieën. (1) conventionele behandeling van verschillende cardiovasculaire risicofactoren. (usual care) of (2) het stricte cardiovasculaire risicoreductieprogramma (intensieve multifactoriele follow up en behandeling met stricte doelen aangaande verschillende cardiovasculaire risicofactoren). De behandeling voor de RA wordt gegeven door de reumatoloog en hierbij wordt gestreefd naar een lage ziekteactiviteit (DAS28 van <2.6). Informed consent wordt verkregen van alle patienten.

Deelnemers worden benaderd via de poli reumatologie en interne geneeskunde van het Sint Franciscus Gasthuis Rotterdam. Bij studiedeelnemers, voor randomisatie zal aan alle patienten een voorgeschiedenis, medicatie gebruik en familiale anamnese worden gevraagd. Verder wordt er een klinisch onderzoek gedaan, waarbij conventionele antropometrische metingen zoals gewicht, lengte, BMI, middelomrek, middel-heupratio en bloeddruk worden bepaald. 1x per jaar wordt de ziekteactiviteit van de reumatoïde artritis gemeten, gebruikt makend van de DAS 28.

Patienten in de tight control groep zullen 3x per jaar een controle afspraak krijgen, patienten in de usual care groep 1x per jaar. Bij iedere controle zullen bloedcontroles plaatsvinden (wordt gecombineerd met de bloedcontroles binnen de reguliere zorg voor RA). AGES en IMT metingen zullen 1x per jaar plaats vinden. Patienten zal gevraagd worden elk jaar een vragenlijst omtrent therapietrouw in te vullen. Follow-up periode is 5 jaar.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten met een cardiovasculair risico $<10\%$ worden gerandomiseerd in twee groepen. Een usual care groep en een tight control groep. De patienten in de tight control groep krijgen 3 keer per jaar een poliklinische controle afspraak (of vaker indien dit nodig is ten gevolge van (gestarte) behandeling). Behandeling vindt plaats volgens onderbeschreven algoritme. Patienten in de usual care groep zullen voor behandeling en follow-up naar de huisarts verwezen worden. Zij worden 1 keer per jaar gezien op de polikliniek vasculaire geneeskunde. Hier zal echter geen behandeling gestart worden. Behandeling doelstellingen voor bloeddruk, cholesterol, triglyceriden en glucose zijn gebaseerd op de NIV richtlijn voor behandeling van het cardiovasculair risico bij diabetes. Behandeling in de usual care groep

zal gedaan worden door huisartsen, waarbij aangenomen kan worden dat zij de NHG richtlijnen voor cardiovasculair risicomanagement volgen. Behandeldoelstellingen voor de tight control: Bloeddruk: systolisch <130mmHg en diastolisch <85mmHg. HbA1C: Behandeling met Metformine wordt gestart indien HbA1c is > 6.4%. Wanneer HbA1c boven de 7.0% is, zal sitagliptine toegevoegd worden. Wanneer HbA1c boven de 7.0% blijft ondanks maximale behandeling met voorgaande middelen, mag de behandelende arts medicatie aanpassen naar eigen inzicht. Om de belasting voor patiënten minimaal te houden, is gekozen voor HbA1c als parameter voor glucose intolerantie en diabetes. Target waarden voor HbA1c zijn niet goed omschreven. HbA1c > 6,5% wordt beschouwd als diabetes. HbA1c waarden van 5,7-6,5% worden beschouwd als pre diabetes. Bij vastgestelde diabetes wordt gestreeft naar een HbA1c van 7.0%. Het is bekend dat metformine het risico om diabetes of verdere glucose intolerantie te ontwikkelen, verkleint. HDL-cholesterol: bij mannen >1mmol/l, bij vrouwen >1,2 mmol/l LDL-cholesterol: <3.0 mmol/L TG: <2,2 mmol/l (niet nuchter) ApoB: <0,9g/l Bij een bloeddruk boven doelstelling bij 2 opeenvolgende consultaties zal behandeling gestart of geïntensiveerd worden. Eerste keus voor behandeling is een ACE inhibitor vanwege het beschreven gunstig effect op cardiovasculair risico (77). Er is gekozen voor Perinopril 4mg. Tweede stap is perinopril 8mg. Wanneer bloeddruk boven de doelstelling blijft, zal indapamide 1,25mg toegevoegd worden. Indapamide is gekozen als 2e keus vanwege de mogelijke combinatie met perindopril (Coversyl plus®). Wanneer behandeldoelstellingen dan nog niet gehaald zijn, zal een calciumantagonist, betablokker of een alfa blokker toegevoegd worden. Deze keuze wordt gemaakt door de behandelend arts/studiearts. Wanneer een patient een totaal cholesterol of een LDL cholesterol boven de doelstelling heeft, zal gestart worden met een statine (Simvastatine 40mg) samen met leefstijl en dieetadviezen, waarbij patient verwezen zal worden naar een dietist. Wanneer er contra-indicaties of bijwerkingen van simvastatine zijn, zal er een equivalent gestart worden. (eerste keus atorvastatine 20mg, tweede keuze fluvastatine 40mg). Wanneer doelstellingen bij volgende consultatie niet gehaald zijn, zal simvastatine verhoogd worden naar 80mg (of equivalent). Wanneer doelstellingen niet gehaald worden ondanks maximum statine therapie, kan ezetimibe toegevoegd worden. Fibraten worden voorgeschreven bij een geïsoleerde hypertriglyceridemie met waarden boven de doelstellingen of worden toegevoegd aan de statinebehandeling wanneer triglyceriden (niet nuchter) boven 2,2mmol/L blijft in 2 opeenvolgende consultaties bij optimale statinebehandeling. When HbA1c levels are above targets, the first choice treatment will be metformin 2x500mg. When HbA1C stays above 7% despite a maximum dosage of metformin (i.e. 3x1000mg), sitagliptine 100mg once a day will be started. If targets are not achieved, the treatment may be altered as seen fit by the physician. De start van een statine, fibraat of glucoseverlagende medicatie wordt altijd gecombineerd met leefstijladviezen en het advies een dietiste te bezoeken. Steroid geïnduceerde hyperglycemie wordt in de usual care groep behandeld door de huisarts. In de tight control groep wordt dit behandeld volgens de doelstellingen zoals boven genoemd. Patiënten worden geadviseerd te stoppen met roken. Patiënten met een cardiovasculair risico >10% en patiënten in de tight control groep krijgen een verwijzing naar de rookstop poli.

Inschatting van belasting en risico

Gezien de overgrote meerderheid van de interventies uitgevoerd in deze studie onderdeel zijn van standaard klinische zorg, zal de belasting met name bestaan uit een tijdsinvestering. De bloedcontroles zullen zo veel mogelijk samen

vallen met de bloedcontroles die afgesproken worden door de reumatoloog in het kader van de follow up van de ziekte (RA) en behandeling daarvan. De metingen zoals AGE en IMT zijn zonder risico en nemen slechts enkele minuten in beslag.

Contactpersonen

Publiek

Sint Franciscus Gasthuis

Kleiweg 500
3045 PM Rotterdam
NL

Wetenschappelijk

Sint Franciscus Gasthuis

Kleiweg 500
3045 PM Rotterdam
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)

RA gedurende tenminste 5 jaar

40 tot 70 jaar oud

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Diabetes mellitus
een eerder cardiovasculair event

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-02-2011
Aantal proefpersonen:	316
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2010
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

ID: 23703

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL32669.101.10
OMON	NL-OMON23703

Resultaten

Einddatum onderzoek: 06-12-2018

Totaal aantal deelnemers: 327