

Onderzoek naar het voorspellen van het bloedingspatroon van patienten met ernstige hemofilie A

Gepubliceerd: 14-11-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Het doel van deze studie is te onderzoeken of er een correlatie bestaat tussen het klinische fenotype (gedefinieerd als de leeftijd van de eerste gewrichtsbloeding en bloedingscore) van patienten met ernstige hemofilie A en de resultaten van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON35637

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HAEMOTYPE studie

Aandoening

- Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)

Synoniemen aandoening

bloederziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bloedingspatroon, hemofilie, thrombine generatie, T-TAS

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Klinische parameters ter bepaling van het klinische fenotype:

- leeftijd van de eerste gewrichtsbloeding
- klinische bloedingsscore

Laboratoriumparameters:

- uitkomsten ETP/TM-ETP (lag time, peak thrombin, area under the curve)
- uitkomsten T-TAS (time to occlusion, occlusion time, occlusion speed, area under the curve)

Secundaire uitkomstmaten

n.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hemofilie A is een aangeboren afwijking van de bloedstolling dat veroorzaakt wordt door een verminderde hoeveelheid factor VIII (FVIII > 0,01 IU/ml bij milde/matige hemofilie) of een complete afwezigheid van FVIII (FVIII < 0,01 IU/ml bij ernstige hemofilie).

Patiënten met ernstige hemofilie hebben levenslang recidiverende gewrichts- en spierbloedingen, met blijvende invaliditeit tgv hemofilie- arthropathie en een verkorte levensverwachting door levensbedreigende bloedingen. Behandeling bestaat uit profylactisch behandeling met FVIII-substitutie therapie vanaf zeer jonge leeftijd en on-demand behandeling van bloedingen.

Patiënten worden iha profylactisch behandeld met een vast behandelingschema (3x week 25-40IE/kg).

Echter, diverse studies beschrijven een heterogeniteit in het klinisch fenotype van patiënten met ernstige hemofilie A. Ondanks dat al deze patiënten een volledige afwezigheid van FVIII in het bloed hebben, blijkt de leeftijd van de eerste bloeding, de bloedingfrequentie (ondanks profylaxe) en dus het stollingsfactorverbruik, sterk te variëren.

Het doel van de profylactische behandeling is het voorkomen van gewrichtsbloedingen en dus blijvende invaliditeit. Indien een patiënt geen bloedingen ontwikkelt, kan dit veroorzaakt worden door adequate therapie of door over-behandeling (bij mild fenotype). Over-behandeling is kostbaar (ongeveer 100.000-200.000 € / jaar) en het verhoogt het risico op het ontwikkelen van remmende antistoffen tegen het toegediende FVIII, waardoor behandeling niet meer effectief is.

Het is op dit moment dus niet mogelijk om het fenotype te voorspellen bij een pasgeborenen met ernstige vorm van hemofilie.

Het verschil in fenotype bij patiënten met een ernstige vorm van hemofilie wordt waarschijnlijk veroorzaakt door het feit dat niet alleen het (tekort aan) FVIII, maar het gehele stollingsstelsel (met pro-coagulerende factoren en remmers) verantwoordelijk is voor het stoppen van een bloeding.

Recent zijn twee nieuwe volbloed stollingstesten (gemodificeerde thrombine-generatie; T-TAS en total-thrombus-analyzing system) ontwikkeld die meer inzicht geven in het volledige proces van de hemostase.

Het doel van deze studie is de resultaten van deze nieuwe diagnostische testen te correleren aan het klinische fenotype. Indien er een correlatie gevonden wordt, kunnen deze testen in de toekomst gebruikt worden als voorspeller voor het fenotype en om de profylactische behandeling met stollingsfactor concentraat te individualiseren.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is te onderzoeken of er een correlatie bestaat tussen het klinische fenotype (gedefinieerd als de leeftijd van de eerste gewrichtsbloeding en bloedingsscore) van patiënten met ernstige hemofilie A en de resultaten van de whole clotting assessment (ETP+T-TAS). De resultaten zullen bijdragen aan een beter inzicht hoe het volledige stollingsstelsel (met procoagulerende factoren en stollingsremmers) het klinische fenotype beïnvloedt. In de toekomst kan de uitkomst van de test mogelijk een nauwkeurige voorspelling geven over de ernst van het fenotype en kan de profylactische behandeling van hemofilie geïndividualiseerd worden.

Onderzoeksopzet

Retrospectieve studie van 14 patienten met ernstige hemofilie, met een zeer mild fenotype (n=7) of een zeer ernstig fenotype (n=7).
De uitkomsten van de whole clotting assessment van beide groepen zal vergeleken worden met het klinische fenotype.

Inschatting van belasting en risico

Elke 3 tot 6 maanden worden patienten met ernstige hemofilie opgeroepen voor poliklinische controle op het Hemofiliebehandelcentrum. Standaard wordt aan deze patienten gevraagd ten minste 3 dagen voorafgaand aan de controle afspraak geen FVIII-profylaxe toe te dienen, om het laagste FVIII plasma gehalte te meten en eventuele aanwezigheid van remmers te bepalen.

Na het routine bloedonderzoek zal uit dezelfde venapunctie, extra bloed voor dit onderzoek (3 buisjes van 5 mL) afgenomen worden.

De totale hoeveelheid afgenomen bloed zal minder dan 2,5% van het totaal circulerend volume bedragen.

Diverse redenen maken het noodzakelijk minderjarigen te includeren in deze studie:

Ten eerste is het, om een betrouwbare correlatie te vinden, noodzakelijk alleen patienten te includeren die nog geen arthropathie ontwikkeld hebben, aangezien dit het bloedingspatroon verstoort. Alleen kinderen en jongvolwassenen hebben nog geen arthropathie ontwikkeld.

Ten tweede is het onmogelijk klinische parameters van patienten > 25 jaar op een betrouwbare manier te verkrijgen, aangezien deze in het verleden niet gedocumenteerd zijn.

Ten derde start intensieve profylactische behandeling al op jonge leeftijd en pas op oudere leeftijd verminderd. Deze studie heeft als doel het bloedingspatroon te voorspellen en daarmee de intensiteit van de behandeling in een eerder stadium vast te stellen. Daarom is het belangrijk deze studie uit te voeren bij jonge patienten.

Tot slot is hemofilie een zeldzame ziekte met een incidentie van 9,5 geboortes per jaar in Nederland, waardoor het aantal hemofiliepatienten in de leeftijdscategorie 18-25 jaar te gering is om een betrouwbare studie uit te voeren.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105AZ AMSTERDAM
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105AZ AMSTERDAM
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

mannelijk geslacht
patiënt met ernstige hemofilie A (FVIII < 0,01 IU/mL)
patient tussen de 5 en 25 jaar
patient met eerste bloeding minstens 5 jaar geleden
patient van het Hemofiliebehandelcentrum van het AMC
patient die het Hemofiliebehandelcentrum bezoekt voor reguliere bloedcontroles
(remmerbepalingen)
patient van wie de leeftijd van de eerste bloeding en bloedingsfrequentie gedocumenteerd

zijn

schriftelijke informed consent van de patient of ouders/verzorgers bij minderjarigen gegeven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

patient met remmer in de voorgeschiedenis
laatste toediening FVIII concentraat < 72 uur voor bloedafname
verworven stollingsstoornis o.b.v. leverfalen
gebruik van ASA of NSAID's

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: 23-12-2011

Aantal proefpersonen: 14

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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	NL37607.018.11