

Hartritme variabiliteit bij mensen met pre klinische artitis en patienten met reumatoide artritis

Gepubliceerd: 30-08-2011 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Met de opzet van deze study willen we de volgende drie onderzoeksvragen beantwoorden: 1. Het bepalen van de basale hart ritme variabiliteit (HRV) van mensen met pre-klinische artritis, patienten met actieve RA en gezonde vrijwilligers. Dit om te...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36736

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HRV artritis

Aandoening

- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

RA Reumatoide artritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hartritme variabiliteit, pre klinische artritis, RA

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Er zal gekeken worden naar hartritme variabiliteit bij mensen met pre-klinische artritis in vergelijking met actieve RA patienten en gezonde vrijwilligers.

Hartritme variabiliteit als maat voor het autonome zenuwstelsel zal worden vergeleken met klinisch bevindingen bij anamnese en lichamelijk onderzoek, alsmede ontstekingsparameters in het bloed.

Secundaire uitkomstmaten

Naast bovengenoemde primaire uitkomst, zal de 24-uurs Holter registratie worden geanalyseerd op dag en nacht verschillen in hartritme variabiliteit. Deze dag/nacht verschillen zijn in principe bij gezonde mensen aanwezig, maar ontbreken mogelijk bij RA patienten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Reumatoide Artritis en Pre-Klinische Artritis

Reumatoide artritis (RA) is een chronische systemische ontstekingsaandoening, waarbij specifieke auto-antilichamen gevonden kunnen worden in het bloed jaren voordat RA klinisch bevestigd wordt. Deze auto-antilichamen, IgM reumafactor (RF) en anti-citrullinated protein antibodies (anti-CCP) worden voor het eerst waargenomen gemiddeld 5 jaar voor de eerste klinische symptomen verschijnen. Mensen met deze specifieke auto-antilichamen hebben 40-70% kans op het ontwikkelen van RA binnen 5 jaar. Histologische studie bij vroege RA patienten hebben laten zien dat alle kenmerken van chronische synoviale ontsteking reeds aanwezig zijn in klinische onstoken gewrichten en dat uitgebreide ontsteking ook gevonden wordt in klinisch niet betrokken gewrichten. Daarnaast, een percentage van de RA patients hebben reeds tekenen van gewrichtsdestructie op

het moment van diagnose. Concluderend kunnen we zeggen, dat deze gegevens een sterk bewijs geven dat vroege RA eigenlijk reeds een chronische synovitis betreft en dat klinische verschijnselen en symptomen pas na vele jaren op een pre-klinische fase volgen. Patienten in een pre-klinische fase zitten, gekenmerkt door positieve IgM-RF en/of anti-CCP en artralgieën worden huidig vervolgd in het PRAIRI en pre-synoviomics cohort op de afdeling Klinische Immunologie en Reumatologie, Academisch Medisch Centrum (AMC) Amsterdam.

Autonome dysfunctie bij Reumatoide Artritis

Het is bekend dat een deel van de patienten met actieve RA een autonome dysfunctie heeft, dit is een disbalans tussen een parasympathisch en sympathisch zenuwstelsel. Hart ritme variabiliteit (HRV) is een gevalideerde methode om autonome disbalans te detecteren. RA patienten hebben een verhoogde sympathische en een verlaagde parasympathische controle over het hart, dit wordt weergegeven in een verlaagde HRV. Een hoge variabiliteit in het hartritme is een goed teken en wordt gevonden bij gezonde personen met een goed functionerend autonoom zenuwstelsel.

HRV kan gemeten worden met een 24-uurs Holter electrocardiogram (ECG), waarna de hartslag (R-R interval) variatie wordt geanalyseerd in twee domeinen, het tijds- en frequentie domein. Analyse in het tijdsdomein bevat onder andere de standaard deviatie van het gemiddelde van R-R intervallen (SDNN), dit geeft de balans van het autonome zenuwstelsel weer. Daarnaast wordt gekeken naar het percentage van R-R intervallen die meer dan 50 milliseconden van elkaar verschillen (pNN50), dit is een maat voor de parasympathische activiteit. Binnen het frequentiedomein worden R-R intervallen geanalyseerd met behulp van spectrum analyse, dit geeft uiteindelijk de parameters 'hoge frequentie' (HF) en 'lage frequentie' (LF). HF wordt gezien als marker voor parasympathische activiteit en LF is voornamelijk een marker voor sympathische activiteit. The LF/HF ratio is een maat voor sympathovagale balans.

Om de te testen of het autonome zenuwstelsel nog goed in staat is om zich aan te passen aan een veranderde situatie, zal de deelnemers gevraagd worden om van liggende naar staand positie te gaan gedurende de HRV-meting. Deze orthostatische stress zal het autonome zenuwstelsel van een parasympathische balans door het platliggen verschuiven naar een sympathische balans van het staan.

HRV als biomarker

Wij kunnen voor dat HRV gebruikt zal kunnen worden in de klinische praktijk als maat voor de eventuele ontwikkeling van RA. Wij veronderstellen dat mensen met pre-klinische artritis een lagere HRV zullen hebben dan gezonde vrijwilligers, maar nog altijd een hogere HRV dan patienten met RA, waarvan bekend is dat hun HRV significant verlaagd is ten opzichte van gezonde vrijwilligers. Het vervolgen van mensen met pre-klinische artritis zal ons inzicht geven in de verandering van HRV na verloop van tijd in relatie tot de activiteit en eventuele progressie van artritis.

Dag en Nacht HRV

De invloed van het autonome zenuwstelsel op HRV veranderd gedurende 24 uur. Gedurende de slaaperiode heeft het parasympatisch zenuwstelsel de overhand, wat wordt weergegeven door een verhoogd HRV. HRV is verlaagd als men wakker is. Het is bekend dat bij RA patienten het sympatische zenuwstelsel overgeactiveerd is en dat zij een lager HRV hebben ten opzichte van gezonde vrijwilligers. Wij willen onderzoeken of RA patienten een natuurlijke verandering in dag en nacht HRV laten zien of dat de sympatische invloed op het hart niet afneemt gedurende de nacht en zodoende dat de HRV onveranderd blijft gedurende 24 uur.

Neuroendocriene hormonen

In de afgelopen decennia toenemende literatuur is verschenen ten aanzien van de rol van neuroendocriene hormonen bij autoimmuunziekten als reumatoïde artritis (RA). Eén van de belangrijkste reden is dat de laatst genoemde ziekte met name bij vrouwen voorkomt en dat hormonen hierbij een belangrijke rol spelen. Ook is een duidelijk toename in ziekteactiviteit bij vrouwen welke net zijn bevallen en borstvoeding geven. Dit werd verklaard door de hogere prolactinespiegels in het bloed. Recent is in onze groep de aandacht gevestigd op onder meer prolactine, een van de neuroendocriene hormonen, welke een immuunmodulerende rol zou spelen in reumatoïde artritis. Uit de eerste resultaten blijkt dat de prolactinereceptor verhoogd aanwezig is in het gewrichtsmembraan bij patiënten met RA. Bovendien lijkt een verhoogde prolactine spiegel in het bloed te correleren met een aantal prognostische kenmerken als reumafactor en respons op therapie. Om verdere uitspraken te kunnen doen over de mogelijke rol van prolactine, wellicht als biomarker zou deze aanvullende bepalingen van immense waarde zijn voor de toekomst van deze patiëntengroep.

Doel van het onderzoek

Met de opzet van deze study willen we de volgende drie onderzoeksvragen beantwoorden:

1. Het bepalen van de basale hart ritme variabiliteit (HRV) van mensen met pre-klinische artritis, patienten met actieve RA en gezonde vrijwilligers. Dit om te onderzoeken of mensen met pre-klinische artritis net als RA-patienten een verlaagd HRV hebben, dit in tegenstelling tot gezonde vrijwilligers.
2. Onderzoeken of HRV een maat zou kunnen zijn om te voorspellen of pre-klinische artritis zich zal ontwikkelen in RA.
3. Onderzoeken of er een verschil is in dag/nacht autonoom ritme (met HRV te meten) tussen RA en gezonde vrijwilligers.

Onderzoeksopzet

Bezoeken aan de poli-kliniek 'Klinische immunologie en Reumatologie':

Mensen met pre-klinische artritis zullen vervolgd worden in deze studie en op drie momenten worden gezien:

- a. Baseline visite: als mensen last hebben van artralgieën en positief zijn voor anti-CCP of IgM-reumafactor
- b. Visite 2: Op het moment dat mensen met pre-klinische artritis voor het eerst een gezwollen en pijnlijk gewricht hebben.
- c. Visite 3: Op het moment dat mensen met pre-klinische artritis voldoen aan de ACR-criteria voor RA of na 5 jaar vervolgen.

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor de deelnemer in deze studie is minimaal. Het betreft naast een 24-uurs Holter-meting, een bloedafname en maximaal 6 bezoeken aan het ziekenhuis.

Er is geen langdurig nadelig effect te verwachten van de Holter-registratie of de bloedafname.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9 F4-105
1105 AZ Amsterdam ZO
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9 F4-105
1105 AZ Amsterdam ZO
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)

Alle personen: 18-85 jaar

mensen met pre klinische artritis: artralgieën met verhoogd anti CCP van > 25 IU/ml, of IgM-RF of > 49 IU/ml.

Patienten met RA: RA gediagnostiseerd volgens de ACR criteria en actieve artritis van 1 of meer gewrichten op het tijdstip van de HRV-meting

Gezonde vrijwilligers: negatief voor IgM-RF (level < 49 IU/ml) en Anti CCP (level van < 25 IU/ml)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Alle personen:

- Cardiovasculaire aandoeningen zoals bijvoorbeeld ischemische hartziekten, cardiomyopathie, hartritmestoornissen, CVA's en hypertensie
 - Neurologische aandoeningen zoals bijvoorbeeld parkinson en MS
 - Diabetes Mellitus en hypercholesterolemie
 - Medicatiegebruik met invloed op bloeddruk of hartritme
 - Zwangerschap
 - Nicotine gebruik (roken, nicotinepleister of kauwgom);
- Mensen met pre-klinische artritis:
- klinisch evidente artritis
 - gebruik van DMARD's;
- RA patients:
- gebruik van TNF-receptor blokkers of anti-IL6 behandeling

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Onderzoeksmodel: Anders

Toewijzing: Niet-gerandomiseerd

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	13-10-2011
Aantal proefpersonen:	100
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	NL34802.018.10

Resultaten

Einddatum onderzoek: 06-02-2015

Totaal aantal deelnemers: 90