

Het meten van stollingsparameters in patiënten met reumatoïde artritis, ankyloserende spondylitis en artritis psoriatica tijdens en na het afbouwen van biologicals

Gepubliceerd: 08-06-2016 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Het meten van het effect van het verlagen van of stoppen met biologicals op verschillende stollingsparameters in patiënten met reumatoïde artritis, ankyloserende spondylitis en artritis psoriatica.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43241

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Afbouwen van biologicals en stollingsactivatie

Aandoening

- Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

auto-inflammatoire gewrichtsziekte, Reuma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Jan van Breemen Instituut

Overige ondersteuning: Reade

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biologicals, Cardiovasculaire aandoeningen, Reumatoïde artritis, Stolling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Tijdens drie opeenvolgende bezoeken aan de biopoli zullen citraatbuizen worden afgenomen. Deze zullen worden opgeslagen bij een temperatuur van -80°C. Hierin zullen biomarkers van stollingsactivatie worden bepaald:

F1+2, protrombine fragmenten 1 en 2

TAT, trombine-antithrombine complexen

PAP, plasmine-a2-antiplasmine inhibitor complex

TGA , trombine generatie analyse

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Inflammatie en cardiovasculair risico

RA is geassocieerd met een verhoogde morbiditeit en mortaliteit, voornamelijk als gevolg van cardiovasculaire complicaties. Dit verhoogde risico wordt slechts deels verklaard door een verhoogde prevalentie van traditionele risicofactoren zoals dyslipidemie, hypertensie, roken, obesitas en diabetes mellitus. Naast deze traditionele cardiovasculaire risicofactoren, draagt inflammatie in belangrijke mate bij aan het verhoogde cardiovasculaire risico. Verscheidene markers van actieve ontsteking, zoals CRP en ziekteactiviteit scores zijn geassocieerd met cardiovasculair risico. Van deze relatie tussen

inflammatie en een verhoogd cardiovasculair risico is niet alleen sprake bij RA, maar ook bij andere reumatische aandoeningen zoals AS en PsA.

Pro-trombotische fenomenen

Een andere belangrijke schakel tussen inflammatie en risico op cardiovasculaire ziekten wordt gevormd door een verhoogde stollingsactiviteit. Inflammatie kan leiden tot de activatie van het stollingssysteem en visa-versa heeft stollingsactiviteit ook invloed op inflammatoire activiteit. Eerdere studies hebben verschillende bloedparameters die een verhoogde stollingsactivatie weerspiegelen gerapporteerd in patiënten met RA. Er zijn onder andere verhoogde niveaus van trombine-antitrombine complexen (TAT), prothrombine fragmenten 1 en 2 (F1+F2), plasmine-a2-antiplasmine inhibitor complex (PAP), D-dimeer en een verhoogd aantal bloedplaatjes gerapporteerd. Verminderde fibrinolyse in combinatie met een verhoogde antitrombine niveaus zijn ook gemeld bij RA. Samenvattend, RA (en andere auto-inflammatoire aandoeningen zoals AS en PsA), kan worden beschouwd als een pro-trombotische toestand, wat gedeeltelijk verklaart waarom patiënten met RA een verhoogd risico hebben op trombo-embolische cardiovasculaire gebeurtenissen.

Effecten van anti-reumatische therapie

Inflammatoire cytokinen, met name TNF-* en interleukinen zoals interleukine 6 (IL-6) stimuleren endotheelcellen en leiden zo tot een pro-trombotische status. Cytokinen induceren de expressie van weefselfactor, geven remming van het proteïne C systeem en remmen fibrinolyse, en bevorderen zo een pro-trombotische staat. Het is daarom zeer waarschijnlijk dat biologicals een gunstig effect hebben op de hemostatische status bij auto-inflammatoire ziekten. Biologicals leiden inderdaad tot een vermindering van het cardiovasculaire risico bij patiënten met RA. Tot nu toe hebben enkel kleine studies de effecten van biologicals op de stolling onderzocht, en deze suggereren dat therapie met biologicals gepaard gaat met normalisatie van trombotische biomarkers.

Tegenwoordig worden biologicals steeds vaker afgebouwd, maar welke effecten dit heeft op de stollingsactivatie is onbekend. Gezien het toenemende bewijs van een verhoogde cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met een reumatische aandoening, moeten behandelingsstrategieën niet alleen gericht zijn op het verlichten van symptomen, maar ook een gunstig effect hebben op cardiovasculaire risicofactoren, zoals de stollingsactivatie. Hoewel bescheiden, zijn er aanwijzingen zijn dat biologicals een gunstig effect hebben op de hemostatische status. Ongunstige veranderingen in hemostatische markers, kunnen dus (her)optreden als de biological wordt afgebouwd of gestopt.

Doel van het onderzoek

Het meten van het effect van het verlagen van of stoppen met biologicals op verschillende stollingsparameters in patiënten met reumatoïde artritis, ankyloserende spondylitis en artritis psoriatica.

Onderzoeksopzet

In Reade komen alle patiënten die biologicals gebruiken met regelmatige tussenpozen op een speciaal spreekuur, de biopoli. Hier worden patiënten systematisch gevolgd. Bij patiënten bij wie al langer sprake is van een lage ziekteactiviteit, word de dosering van de biological geleidelijk afgebouwd, indien mogelijk wordt de biological helemaal gestopt. Ook tijdens dit afbouwen worden patiënten regelmatig op onze biopoli gezien. Tijdens deze bezoeken worden onder andere de ziekteactiviteit en het huidige medicatiegebruik geregistreerd. Verder wordt er regelmatig bloed afgenomen. Om biomarkers van stolling te bestuderen, gaan we voorafgaand aan en tijdens het afbouwen extra bloedafnames doen, bestaande uit afname van 2 citraatbuizen (2 x 4,5 ml). Deze extra bloedafname wordt gecombineerd met de bloedafnames die al worden gedaan, zodat de extra belasting voor de patiënt laag is.

De extra bloedafnames zullen plaatsvinden op 3 momenten: voorafgaand aan het afbouwen, en na 6 en 12 maanden na vermindering van de dosering.

Inschatting van belasting en risico

Niet van toepassing.

Contactpersonen

Publiek

Jan van Breemen Instituut

Dr. Jan van Breemenstraat 2
Amsterdam 1056 AB
NL

Wetenschappelijk

Jan van Breemen Instituut

Dr. Jan van Breemenstraat 2
Amsterdam 1056 AB
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)

Diagnose RA, AS of PsA

Gebruik van biologicals

Afbouwen biological wegens lage ziekteactiviteit (zoals beoordeeld door de behandelend reumatoloog)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Onvoldoende begrip van de Nederlandse taal om informed consent te kunnen tekenen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 01-07-2016

Aantal proefpersonen: 300
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-06-2016
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	NL57580.048.16