

'Trained immunity' door dual-pathway inhibitie (lage dosis rivaroxaban en acetylsalicylzuur) in patiënten met coronairlijden

Gepubliceerd: 16-12-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Verhoging van immuun respons op LPS stimulatie aantonen bij toevoegen van rivaroxaban aan acetylsalicylzuur monotherapie bij patiënten met coronairlijden, en verder exploreren of deze veranderingen verklaard kunnen worden door veranderde functie van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50625

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DUALCAD

Aandoening

- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

coronairlijden, kransslagader verkalking

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Coronairlijden, Dual-pathway inhibitie, Rivaroxaban, Trained immunity

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomst is de verandering in volbloed immuun respons op LPS stimulatie na toevoegen van rivaroxaban aan acetylsalicylzuur monotherapie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn de veranderingen in witte bloedcel aantallen en verdeling, veranderingen in monocyt immuun respons op LPS stimulatie, verandering in verrijking van epigenetische tekens op genen geassocieerd met inflammatie in monocyten, en veranderingen in circulerende cytokinen na toevoegen van rivaroxaban aan acetylsalicylzuur monotherapie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Coronairlijden is een uiting van systemische atherosclerose waarvoor enkele plaatjesremming is geïndiceerd als patiënten stabiel zijn. Recentelijk bleek dual pathway inhibitie (DPI) door het combineren van een lage dosering factor Xa inhibitor (rivaroxaban 2.5mg twee keer per dag) met een enkele plaatjesremmer (acetylsalicylzuur) voordelig in het behandelen van coronairlijden, waarbij de combinatietherapie leidde tot minder arterieel trombotische vents. Het precieze mechanisme achter dit voordeel is nog onbekend. Coronairlijden kenmerkt zich door een chronische inflammatiestatus van de bloedvaten, waarbij monocyten een hogere immuun respons op ex vivo stimulatie met lipopolysaccharide laten zien dan bij gezonde mensen het geval is. Recent onderzoek van onze researchgroep laat zien dat de ex vivo immuun respons op lipopolysaccharide toeneemt zodra patiënten met perifeer arterieel vaatlijden naast acetylsalicylzuur ook rivaroxaban gaan gebruiken. Opvallend is dat er geen veranderingen in systemische inflammatie zijn gezien, gemeten met Olink proteomics analyse. Deze bevindingen suggereren dat factor Xa remmers de immuun respons op lipopolysaccharide verhogen, terwijl zij klinisch juist een

voordeel laten zien in het voorkomen van events bij coronairlijden. Het mechanisme achter deze bevindingen en de gevolgen voor de patiënt zijn momenteel nog onduidelijk.

Doel van het onderzoek

Verhoging van immuun respons op LPS stimulatie aantonen bij toevoegen van rivaroxaban aan acetylsalicylzuur monotherapie bij patiënten met coronairlijden, en verder exploreren of deze veranderingen verklaard kunnen worden door veranderde functie van monocytten of epigenetische veranderingen.

Onderzoeksopzet

Exploratieve klinische cohort studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten krijgen rivaroxaban 2.5mg twee keer per dag voor geschreven, naast de acetylsalicylzuur 75-100mg eenmaal daags die zij reeds gebruiken, voor een periode van 12 weken. Bloed samples worden afgenomen op baseline, en 4 en 12 weken na toevoeging van rivaroxaban aan acetylsalicylzuur. De comparator is acetylsalicylzuur monotherapie (baseline).

Inschatting van belasting en risico

Het gebruik van acetylsalicylzuur met rivaroxaban is goedgekeurd voor verschillende indicaties, waaronder coronairlijden. De combinatie reduceert het aantal ischemische events, ten koste van meer niet-fatale bloedingen, met een uiteindelijk voordeel voor combinatietherapie boven alleen acetylsalicylzuur. Het onderzoeken van de invloed van het toevoegen van rivaroxaban aan acetylsalicylzuur monotherapie op veranderingen in immuun respons, witte bloedcel aantallen en verdeling, monocytten, en epigenetische veranderingen, zal helpen het mechanisme achter deze voordelen te begrijpen. Dit kan helpen om de secundaire preventie voor toekomstige patiënten te optimaliseren. Risico's bestaan uit mogelijke bijwerkingen van rivaroxaban, zoals bloedingen, spierpijn, maag-/darmklachten, duizeligheid, hoofdpijn, huiduitslag en malaise. Om deze risico's te minimaliseren, zal het research team actief vragen naar adverse events die te maken zouden kunnen hebben met de studie. De totale periode waarin combinatietherapie gebruikt wordt is 12 weken, aangezien verhoging van immuun respons op LPS stimulatie is waargenomen 12 weken na het toevoegen van rivaroxaban aan acetylsalicylzuur monotherapie in patiënten met perifeer arterieel vaatlijden. Derhalve zal dit tijdsbestek sufficient zijn voor het beantwoorden van onze onderzoeksvragen. Er is een extra meting toegevoegd op 4 weken om een eventueel beloop van veranderingen in kaart te brengen. Daarnaast, als blijkt dat dezelfde waarnemingen ook al na 4 weken zichtbaar zijn, zal dit gevolgen hebben voor de benodigde behandelduur in

toekomstige studies met vergelijkbare onderwerpen.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
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)

- stabiel coronairlijden
- indicatie voor enkele bloedplaatjesremming volgens de internationale richtlijnen
- 16 jaar of ouder

- informed consent getekend

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- indicatie voor intensievere antithrombotische behandeling (dubbele plaatjesremming, dual-pathway inhibitie, directe orale anticoagulantia, vitamine K antagonisten)
- contra-indicatie voor rivaroxaban (hypersensitiviteit voor rivaroxaban, hoog bloedingsrisico, ernstige leverziekten Child Pugh B of C, ernstige nierinsufficiëntie met een eGFR van minder dan 15 ml/min of dialyse afhankelijk, ernstig hartfalen met ejectiefractie <30% of New York Heart Association class III or IV symptoms, gelijktijdige behandeling met een middel dat een farmacokinetische interactie met rivaroxaban heeft)
- zwanger/borstvoeding
- informed consent niet mogelijk

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-03-2022
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam:	Aspirine
Generieke naam:	Acetylsalicylzuur
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xarelto
Generieke naam:	Rivaroxaban
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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
EudraCT	EUCTR2021-006189-19-NL
CCMO	NL79727.091.21

Resultaten

Einddatum onderzoek: 11-07-2022

Totaal aantal deelnemers: 20

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries