

De rol van rode bloedcel karakteristieken, angiogenese, viscositeit en oxygenatie in de pathofysiologie van sikkelcel gerelateerde retinopathie (RAVOS studie)

Gepubliceerd: 22-07-2022 Laatste bijgewerkt: 20-06-2024

Het doel van dit onderzoek is om meer inzicht te verkrijgen in de pathogenese van (P)SCR door het vergelijken van (1) rode bloedcel karakteristieken (deformabiliteit en point of sickling in hypoxische toestand), (2) angiogenese door het onderzoeken...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Hemoglobinopathieën
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON53639

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RAVOS studie

Aandoening

- Hemoglobinopathieën
- Netvlies-, vaatvlies- en glasvochtbloedingen en vaataandoeningen

Synoniemen aandoening

sikkelcel retinopathie, sikkelcelziekte gerelateerde netvliesschade

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: beursaanvragen; inmiddels beurs toegekend door Stichting UitZicht

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Angiogenese, Pathofysiologie, Sikkcel retinopathie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Het verschil in rode bloedcel karakteristieken tussen patiënten met en zonder (P)SCR in beide genotypen.
2. Het verschil in plasmalevels van parameters die het niveau van systemische angiogene activiteit representeren (CD105, VEGF, CTGF en angiopoietin-2) tussen patiënten met en zonder (P)SCR in beide genotypen.
3. Het verschil in oxygenatie van de retina (vaatdichtheid op angio-OCT en zuurstofsaturatie op de oxymap) tussen patiënten met en zonder (P)SCR in beide genotypen.
4. Het verschil in volbloedsviscositeit tussen patiënten met en zonder (P)SCR in beide genotypen.

Secundaire uitkomstmaten

1. Associatie tussen retinale vaatdichtheid (angio-OCT), zuurstofsaturatie (oxymap) en rode bloedcel karakteristieken (deformabiliteit, adhesie en point of sickling bij hypoxie)
2. Associatie tussen geslacht, leeftijd en genotype en de biomarkers van angiogenese

3. Associatie tussen hemoglobine gehalte, HbF en biomarkers van angiogenese
4. Associatie tussen volbloedsviscositeit en genotype

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sikkelcelziekte wordt gekarakteriseerd door chronische hemolyse en terugkerende microvasculaire occlusie, wat resulteert in chronische inflammatie, toegenomen endotheliale adhesie, lokale ischemie en orgaanschade. Dit proces kan bijna elk orgaan aandoen, wat kan leiden tot significante morbiditeit en mortaliteit. Interessant genoeg wordt er een grote klinische variabiliteit gezien tussen individuen met sikkelcelziekte. Dit wordt tot op heden nog niet volledig begrepen. Sikkelcelziekte wordt voornamelijk gezien bij individuen van Afrikaanse, Midden-Oosterse, Mediterraanse of Aziatische afkomst, maar is het meest prevalent in landen ten zuiden van de Sahara. Wereldwijd worden elk jaar meer dan 300.000 individuen geboren met sikkelcelziekte. Hoewel de prevalentie in West-Europa een stuk lager ligt, zijn de aantallen aan het stijgen dankzij toegenomen migratie. Hierdoor wordt sikkelcelziekte een steeds relevanter gezondheidsprobleem in West-Europa.

In dit project focussen wij ons op sikkelcelgerelateerde schade aan de retina. De retina is erg gevoelig voor ischemische schade, waardoor sikkelcelretinopathie (SCR) ontstaat. SCR wordt onderverdeeld in niet-proliferatieve SCR (NPSCR) en proliferatieve SCR (PSCR). Deze laatste vorm wordt gekenmerkt door het ontstaan van neovascularisatie die zich verder ontwikkelt tot fibrose, waardoor glasvochtbloedingen en netvliesloslatingen kunnen ontstaan. Deze complicaties kunnen het gezichtsvermogen ernstig beperken. Regelmatige screening van de ogen wordt daarom aangeraden middels oogonderzoek met verwijde pupillen elke één à twee jaar, vanaf de leeftijd van 10 jaar. De frequentie van individuele screening is echter niet goed gedefinieerd door het ontbreken van wetenschappelijk bewijs. Wel is er een opvallend verschil in de prevalentie van (met name) PSCR tussen patiënten met het HbSS en het HbSC genotype. Patiënten met het HbSC genotype hebben vaker PSCR ondanks dat de klinische presentatie en de frequentie van overige sikkelcelgerelateerde complicaties veel milder is in vergelijking met HbSS patiënten.

SCR is het resultaat van een combinatie van ischemische vasculaire ziekte en secundaire angiogenese, maar welke factoren een significante rol in de pathogenese hiervan spelen is onbekend. Studies over dit onderwerp zijn nog in een vroege fase. Het doel van dit onderzoek is daarom om meer inzicht te

verkrijgen over de pathogenese van (P)SCR.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om meer inzicht te verkrijgen in de pathogenese van (P)SCR door het vergelijken van (1) rode bloedcel karakteristieken (deformabiliteit en point of sickling in hypoxische toestand), (2) angiogenese door het onderzoeken van diverse biomarkers van angiogene activiteit in het bloedplasma, (3) volbloedsviscositeit en (4) oxygenatie door het beoordelen van vaatdichtheid van de retina middels angio-OCT en door het beoordelen van zuurstofsaturatie in de retinale vaten middels een oxymap scan tussen patiënten met en zonder (P)SCR in beide genotypen.

Onderzoeksopzet

De Oxyscan is een nieuwe methode om ex vivo de deformabiliteit van rode bloedcellen te bepalen als een functie van de partiële zuurstofspanning. OCT angiografie is een non-invasief routinematig gebruikt apparaat van de afdeling Oogheelkunde om de vaatdichtheid en maculaire verdunning als markers van verminderde oxygenatie te meten. De oxymap scan is een non-invasief apparaat waarmee de zuurstofsaturatie in de retinale arteriolen en venulen gemeten kan worden.

In ons centrum worden meer dan 300 volwassen patiënten met sikkelcelziekte systematisch gescreend op alle vormen van orgaanschade, waaronder retinopathie. Voor deze studie zullen 80 volwassen patiënten met het HbSS of HbSC genotype worden geselecteerd voor inclusie. Voor beide genotypen wordt geprobeerd om 20 patiënten met PSCR en 20 patiënten zonder SCR te includeren. Indien deze aantallen niet bereikt kunnen worden, zullen ook patiënten van deze genotypen met non-proliferatieve SCR (NPSCR) worden geïnccludeerd, zodat de totale aantallen per genotypen op 40 blijven. Geïnccludeerde patiënten zullen een compleet oogheelkundig onderzoek krijgen (of hebben dit reeds gehad), bestaande uit de beste gecorrigeerde visus, spleetlamponderzoek, fundoscopie in mydriasis en OCT angiografie. Hiermee wordt de huidige status van retinopathie in kaart gebracht. Bloedmonsters worden afgenomen voor de analyse van rode bloedcel karakteristieken zoals eerder beschreven. Informatie over overige sikkelcelziekte karakteristieken (zoals demografische informatie en overige orgaanschade) worden uit de bestaande klinische database gehaald. Om de rol van angiogenese te bepalen, worden plasma levels van onder andere VEGF (vascular endothelial growth factor), CTGF (connective tissue growth factor), CD105 (endoglin) en angiopoietin-2 beoordeeld in de bloedmonsters middels ELISA kits en arrays. Om de rol van volbloedsviscositeit te bepalen, wordt een kegel en plaat viscometer gebruikt (Brookfield DVII+ with CPE40 spindle, Brookfield Engineering Labs, Natick, MA, USA).

Inschatting van belasting en risico

Geïnccludeerde patiënten zullen zelf niet direct voordelen ervaren van hun deelname aan deze studie. Wel zal hun deelname de kennis vergroten over risicofactoren voor (proliferatieve) sikkcelretinopathie en kan daarom leiden tot verbeterde zorg voor sikkcelpatiënten. We proberen het verzamelen van de bloedsamples tijdens reeds geplande venapuncties plaats te laten vinden, zodat er geen extra risico is voor de patiënt. Verder verzoeken wij deelnemers om 8 uur voorafgaand aan de bloedafname te vasten (of, indien vasten niet wenselijk/verantwoord is, een vetarm ontbijt te nuttigen). Om de periode van het vasten niet onnodig te verlengen, plannen wij de afname in de ochtend. De belasting en het risico voor de patiënt is dus minimaal.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
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)

Om geschikt te zijn voor deelname aan deze studie, moet de participant aan de volgende criteria voldoen:

- Minimaal 18 jaar of ouder
- HbSC of HbSS genotype
- Recent bezoek aan oogarts (tot maximaal 2 jaar geleden) of (bereidheid tot) aankomend bezoek oogarts

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een potentiële participant die aan één of meer van de volgende eisen voldoet, zal worden geëxcludeerd van deze studie:

- jonger dan 18 jaar
- ander genotype dan HbSC of HbSS
- geen recent oogheelkundig onderzoek en ook geen bereidheid tot een bezoek aan de oogarts
- deelname aan trials met crizanlizumab, voxelotor of mitapivat.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 13-06-2023

Aantal proefpersonen: 80

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-07-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-03-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-05-2024

Soort: Amendement

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	NL81111.018.22