

Bloedplaatjes reactiviteit, inflammatie en endotheel dysfunctie tijdens en na exacerbatie van chronische obstructieve longziekte (COPD) patiënten.

Gepubliceerd: 23-10-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Primair: Verkrijgen van pathofysiologisch inzicht in de effecten van een acute exacerbatie van COPD (AE-COPD) op het stollingspotentiaal. We zullen in patiënten tijdens en na een AE-COPD de volgende parameters meten: (1) bloedplaatjes reactiviteit (...)

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46302

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IMPROVE studie

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen
- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

Chronische Obstructieve Longziekte, COPD

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Gelre Ziekenhuizen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Synapse Research Institute; Maastricht

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: COPD, Endotheel dysfunctie, Exacerbatie, Plaatjes reactiviteit

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstvariabele is bloedplaatjes activatie/reactiviteit, uitgedrukt als de membraan expressie van de plaatjesactivatiemarkers P-selectine en activatie van integrine $\alpha\text{IIb}\beta_3$, na ex vivo stimulatie van bloedplaatjesagonisten ADP, CRP, TRAP.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire studie parameters:

- * Bloedplaatjes-monocyt complexen (PMCs) en monocyten MAC-1 expressie
- * Circulerende (plasma) markers van endotheeldysfunctie: vWF antigeen (vWF:Ag), vWF ristocetine cofactor (vWF:RCO), vWF propeptide (vWF:pp), actief vWF (vWF:act).
- * Circulerende (plasma) markers van inflammatie: leukocytenaantal, IL-6, IL-1B, CRP, fibrinogeen) en van hypoxemie (VEGF)
- * Plasmatische stolling: trombine generatie, gestimuleerd met 0, 1, 5 pM TF en trombomoduline (TM), beschreven door de drie hoofdparameters lag time, peak, endogene trombine potentiaal. Stollingsfactoren VIII en D-dimeer.
- * Klinische parameters: hypoxemie bij presentatie ($\text{SO}_2 < 90\%$ bij ademen kamertemperatuur lucht), GOLD score, cardiovasculaire comorbiditeit, longfunctie, rookgewoonten (status en pakjesjaren), exacerbaties in het laatste jaar (matige en ernstige), bloedglucose, emfyseem, inhalatie medicatie (bv

corticosteroiden).

* Standaard hematologische parameters: leukocyten aantal, plaatjesaantal, MPV

* Demografische data: leeftijd, geslacht, BMI

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met chronisch obstructieve longziekte hebben een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen. De prevalentie van cardiovasculaire aandoeningen neemt toe met toenemende ernst van COPD en is vooral erg hoog tijdens acute exacerbaties. Systemische inflammatie tijdens acute exacerbaties van COPD (AE-COPD) lijkt een rol te spelen in de pathogenese van de cardiovasculaire aandoeningen. Bloedplaatjes hebben niet alleen een kritische rol in de fysiologische bloedstolling en pathologische cardiovasculaire ziekten, ze worden ook steeds meer gezien als belangrijke immuun- en ontstekingscellen. Als bloedplaatjes worden geactiveerd vormen ze een complex met monocytën. Deze plaatjes-monocytën complexen (PMCs) zijn een voorteken voor atherotrombose en ontsteking. Ontsteking van het endotheel (bloedvatwand) is ook belangrijk voor het ontstaan van atherosclerotische plaque. Von Willebrand factor (vWF) is een marker van endotheelschade en verhoogde vWF antigeen (vWF:Ag) levels worden waargenomen in AE-COPD patiënten. Echter, andere vormen van vWF, waaronder actief vWF en vWF propeptide blijken wellicht preciezere en directere biomarkers van endotheel dysfunctie te zijn, maar zijn nog niet bestudeerd bij AE-COPD patiënten. Samen bepalen de interactie tussen plaatjes, endotheel en circulerende stollingsfactoren (en hun remmers) het stollingspotentiaal, welke informatie geeft over de trombotische neiging en dus het risico op een cardiovasculaire aandoening. Deze studie heeft als doel om plaatjesfunctie, endotheel dysfunctie en plasmatische stolling in COPD patiënten tijdens en na een acute exacerbatie te onderzoeken om meer inzicht te krijgen in de pathogenese van cardiovasculaire aandoeningen geassocieerd met AE-COPD.

Doel van het onderzoek

Primair: Verkrijgen van pathofysiologisch inzicht in de effecten van een acute exacerbatie van COPD (AE-COPD) op het stollingspotentiaal. We zullen in patiënten tijdens en na een AE-COPD de volgende parameters meten:

- (1) bloedplaatjes reactiviteit (respons op agonisten TRAP, CRP, ADP, leidend tot expressie van P selectine en activatie van $\alpha IIb\beta 3$), vorming van plaatjes-monocyt complexen (PMCs), MAC-1 expressie
- (2) endotheeldysfunctie: vWF antigeen (vWF:Ag), ristocetine-cofactor activiteit

(vWF:RCO), vWF propeptide (vWF:pp), actief vWF (vWF:act)

(4) plasmatische stolling: weefselfactor geïnduceerde trombine generatie, FVIII, D-dimeer

(5) circulerende markers van inflammatie (leukocytenaantal, IL-6, IL-1B, fibrinogeen) en hypoxie (VEGF)

Secundair willen we de associatie tussen bovenstaande parameters met klinische parameters bestuderen, namelijk: de aanwezigheid van hypoxemie bij presentatie, GOLD score, cardiovasculaire comorbiditeit, exacerbatie aantal per jaar, rook status en hoeveelheid, longfunctie.

Hypothese: De hypothese is dat een AE-COPD geassocieerd is met toegenomen bloedplaatjesreactiviteit, PMC vorming, MAC-1 expressie, endotheeldysfunctie en trombine generatie vergeleken met stabiele COPD en dat deze effecten/verschillen het grootst zijn bij mensen die ook een systemische inflammatoire status en hypoxemie hebben.

Onderzoeksopzet

Deze studie heeft het design van een observationele cohortstudie met volwassen patiënten met een acute exacerbatie van hun COPD (AE-COPD) behandeld bij de afdeling longziekten van de Gelre Ziekenhuizen Apeldoorn. Patiënten zullen worden gevraagd deel te nemen aan de studie na presentatie met AE-COPD. Bloed zal worden afgenomen (1) <24 uur na opname, (2) tijdens behandeling in het ziekenhuis, (3) bij een regulier controlebezoek aan de poli, 6-8 weken na opname.

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan deze studie omvat afname van extra bloed tijdens 2 bloedafname/prikmomenten (voor routine zorg), bij opname in het ziekenhuis en tijdens behandeling voor de AE-COPD; daarnaast vindt één extra bloedafname/prikmoment plaats tijdens een regulier controle bezoek aan de poli. De hoeveelheid bloed die wordt afgenomen per keer is 21 mL. De belasting en risico's zijn minimaal.

Contactpersonen

Publiek

Gelre Ziekenhuizen

Albert Schweitzerlaan 31

Apeldoorn 7334 DZ
NL

Wetenschappelijk

Gelre Ziekenhuizen

Albert Schweitzerlaan 31
Apeldoorn 7334 DZ
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)

- * Acute exacerbatie van COPD, gedefinieerd als een acute verergering van de respiratoire symptomen die resulteren in extra therapie (COPD Gold 2018)
- * >40 jaar oud
- * Matige tot ernstige (>Gold 2) ademhalingsbeperking, gedetecteerd door spirometrie (FEV1/FVC ratio < 70%, FEV1<80%) en klinische diagnose van COPD bevestigd door longarts.
- * huidige of vroegere roker, *10 "pakjesjaren" gerookt

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Verdenking op of bevestigde alternatieve diagnose voor de acute verergering van symptomen, zoals longontsteking, longembolisme of hartfalen
- * Gebruik van antistollings medicatie, aspirine of andere plaatjesfunctie inhibitoren
- * Gebruik van statines of ACE inhibitors

- * Diagnose van astma of andere respiratoire aandoening
- * Diagnose van lever en/of nierfalen
- * Chronische ontstekingsziekten, zoals reumatoïde artritis, psoriasis, inflammatoire darmziekten, systemische lupus erythematosus (SLE), diabetes mellitus (DM).
- * Maligniteiten (behalve basaalcelcarcinoom van de huid)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 20-11-2018

Aantal proefpersonen: 76

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-10-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

6 - Bloedplaatjes reactiviteit, inflammatie en endotheel dysfunctie tijdens en na ex ... 14-06-2025

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL66067.068.18