

Het microbioom en de kans op recidief veneuze trombose aan de hand van de DASH-score (MIDAS-studie)

Gepubliceerd: 27-10-2015 Laatst bijgewerkt: 13-05-2024

Onderzoeken of verstoringen van het orale en darm microbioom bestaan bij patiënten die een hoge kans hebben op recidieftrombose (op basis van een dash score groter dan 1) vergeleken met het orale en darmmicrobioom van patiënten met een laag risico...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47000

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MIDAS studie

Aandoening

- Overige aandoening
- Embolieën en trombose

Synoniemen aandoening

trombosebeen

Aandoening

parodontitis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Mandema stipendium

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: microbiom, veneuze trombose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verschil tussen cases (dash score >1) en controles (dash score < of = 1) in a) absolute bacteriële belasting in orale en darmmicrobiom, en b) samenstelling van phyli in het orale en darmmicrobiom. We zullen de analyse ook herhalen aan de hand van de patiënten die wel een recidief trombose hebben doorgemaakt (cases) en diegenen die geen recidief trombose hebben doorgemaakt (controles)

Secundaire uitkomstmaten

associaties verkennen tussen pathologische veranderingen in het microbiom met de volgende stollingsparameters: factor VIII:C, d-dimeer, clot lysis time, endogene trombine potentiaal, complement activiteit en/of AGEs gehalte. Associaties verkennen tussen ernst van tandvleesontsteking (uitgedrukt in PISA) en risico op recidieftrombose.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In ongeveer de helft van de patiënten die een veneuze trombose doormaken wordt geen duidelijke oorzaak gevonden. Het dilemma in deze patiënten is om te besluiten de antistolling te continueren, met daarbij een niet verwaarsloosbaar risico op ernstige bloedingen of om de antistolling te staken, met een risico op recidief veneuze trombose, die mogelijk blijvende morbiditeit met zich

meebrengt. Om deze beslissing te vergemakkelijken zijn er verschillende modellen ontwikkeld om het risico op recidief veneuze trombose betrouwbaarder te voorspellen. Deze blijken helaas niet goed genoeg te voorspellen om gebruik in de dagelijkse praktijk te rechtvaardigen. Een van deze modellen is de DASH-score.

In tegenstelling tot het vele onderzoek naar voorspellende modellen, heeft het onderzoek naar nieuwe uitlokkende, liefst reversibele, risicofactoren voor veneuze trombose, buiten de al bekende risicofactoren (gecombineerde anticonceptie, chirurgie, zwangerschap en kanker) minder aandacht gekregen. Het ontdekken van dergelijke nieuwe factoren en deze behandelen bij individuele patiënten zou een ideale strategie zijn om het bovenstaande dilemma op te lossen: door reversibele risicofactoren wordt het recidief risico op veneuze trombose zodanig verkleind dat er ook geen noodzaak is om het bloedverdunners te overwegen. Een mogelijke reversibele risicofactor kan liggen bij de inflammatie die ontstaat door verhoogde permeabiliteit in de tractus digestivus. Aandoeningen die de permeabiliteit van deze tractus verhogen zoals parodontitis en inflammatoire darmziekten verhogen het risico op zowel arteriële als veneuze trombose. De inflammatie die hiermee gepaard gaat wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de frequentere bacteriëmiën die bij deze aandoeningen optreden door de verhoogde permeabiliteit. Deze bacteriëmiën zorgen dan voor een systemische laaggradige ontsteking, die waarschijnlijk ook gevolgen hebben voor de neiging tot trombose, maar ook voor een afwijkend metabolisme. Dit proces wordt ook wel endotoxemie genoemd. Verstoringen in het orale microbiom zijn tevens geassocieerd met verhoogde endotoxemie en de daarbijbehorende laaggradige ontsteking. Daarnaast is het al aangetoond dat toediening van probiotica deze endotoxemie kan omkeren. We willen daarom onderzoeken of deze verstoringen te zien zijn bij patiënten met een hoog risico op recidief trombose, uitgedrukt in de DASH score.

Daarnaast heeft fundamenteel onderzoek laten zien dat stollingscascades kruizen met de cascades behorende tot het complement systeem.

Het complement systeem heeft laten zien nauw te zijn betrokken in aandoeningen die zich veelal presenteren met trombose. Voorbeelden hiervan zijn paroxysmale nocturnale hemoglobinurie. Inhibitie van een complement heeft zich in deze aandoening al opgeworpen als veelbelovend therapeuticum voor deze aandoening. Voor zover bekend bij ons is het complement systeem nog niet onderzocht in de setting van observationeel epidemiologisch onderzoek als mogelijk risicofactor voor trombose.

Tenslotte is recent een additionele methode ontwikkeld om zogenaamde Advanced glycation end-products te meten middels een gevalideerde non-invasieve methode via lichtmeting van de huid. Het AGE's gehalte in de huid heeft al bewezen te correleren met de prognose bij patiënten die bekend zijn met hart- en vaatziekten. Omdat arteriële en veneuze trombose meer hand in hand lijken te gaan dan eerder gedacht, lijkt het zinvol om AGEs ook te evalueren bij patiënten die veneuze trombose hebben doorgemaakt.

Doel van het onderzoek

Onderzoeken of verstoringen van het orale en darm microbioom bestaan bij patiënten die een hoge kans hebben op recidieftrombose (op basis van een dash score groter dan 1) vergeleken met het orale en darmmicrobioom van patiënten met een laag risico op veneuze trombose. Ten tweede willen we onderzoeken of pathologische veranderingen van het microbioom geassocieerd zijn met een procoagulante staat van het bloed (aan de hand van metingen van factor VIII:C, d-dimeer, clot lysis time endogene trombine potentiaal, complement activiteit of AGEs gehalte in de huid). Tenslotte zullen patiënten ook drie jaar telefonisch opvolgen om te bezien of een recidief trombose is opgetreden. Verschillen tussen het microbioom van patiënten die wel een recidief trombose hebben gekregen kunnen dan worden vergeleken.

Onderzoeksopzet

Gemengd cross-sectioneel en prospectief cohort onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Proefpersonen moeten een speciaal bezoek brengen aan de centra wegens het onderzoek, waarbij ze vantevoren een fecesmonster hebben verzameld en volgens instructies hebben opgeslagen. Hierbij worden invasieve metingen gedaan, met name meting van de hoeveelheid tandvleesontsteking in de mond middels PISA methode. Dit laatste is formeel geen onderzoeksparameter, maar is noodzakelijk om de beste locatie te kiezen voor een monster van het orale microbioom- dit monster wordt vervaardigd uit de diepste parodontale holte in elk kwadrant. Daarnaast ondergaan patiënten een veneuze punctie waarbij 28 ml bloed wordt afgenomen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

hanzeplein 1
 groningen 9713 GZ
 NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

hanzeplein 1
groningen 9713 GZ
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)

- leeftijd 18 jaar of ouder
- eerste idiopatische danwel door anticonceptie uitgelokte diep veneuze trombose van het been of longembolie
- geen aanhoudende indicatie voor antistolling
- verstaan van Noors, Nederlands of engels in woord en schrift
- kan een schriftelijke toestemmingsverklaring ondertekenen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- lever falen in de voorgeschiedenis
- actieve auto-immuun ziekte of infectie
- zwangerschap of kraambed

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: 13-05-2016

Aantal proefpersonen: 70

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-10-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-08-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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

CCMO

ID

NL51233.042.15