

Verkalking als vroege maat van vaat-en orgaanschade bij systemische sclerose (SSc)

Gepubliceerd: 09-07-2018 Laatst bijgewerkt: 16-11-2024

1. om de hoeveelheid serum T50 in SSc patiënten te vergelijken met gezonde leeftijd en geslacht gemaakte controles; 2. om de hoeveelheid serum T50 in SSc patiënten met overduidelijke calcinosis cutis te vergelijken ten opzichte van leeftijd en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Bindweefselaandoeningen (excl. congenitaal)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON48902

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CALC-SSc studie

Aandoening

- Bindweefselaandoeningen (excl. congenitaal)

Synoniemen aandoening

Sclerodermie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Calcificatie, Systemische Sclerose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. de hoeveelheid serum T50.

Secundaire uitkomstmaten

2. de hoeveelheid van andere serummarkers in het verkalkingsproces: calcium; fosfaat; parathormoon; fetuin-A; FGF23; *Klotho;
3. de hoeveelheid van bloedmarkers die betrokken zijn bij ontsteking, verkalking en endotheel disfunctie: plasma AGEs (CML, pentosidine en MG-H1); HMGB1; carbonyl markers; huid AF; ET-1; C - reactief proteïne, bezinkingssnelheid (ESR), IL-6, IFN - I; VEGF, IL-8, angiogenic T cellen, TIE2 positieve monocyten;
4. de mate van vasculopathie gemeten door: capillair microscopie; arteriële vaatstijfheid gemeten met PWV; betrokkenheid van de slagaders in de vingers beoordeeld met echografie;
5. de graad van cardiale betrokkenheid door cardiale echografie, pulmonale betrokkenheid door conventionele longfunctie (FVC, DLCO) en daaropvolgende HRCT op indicatie, nier betrokkenheid door nierfunctie (24-uurs creatinineklaring, proteïnurie, en glomerulaire erythrocyturie) en gastro-intestinale betrokkenheid door conventionele oesofageale motiliteit scan;
6. mate van markers die betrokken zijn bij het verkalkingsproces evenals biomarkers voor de progressie naar SSc in huid biopsieën: mate van fibrose (TGF*, collageen); *Klotho; FGF23; Myxovirus resistentie gen A (MxA);

7. mate van gevoeligheid van fibroblasten voor verkalking en pro-inflammatoire mechanismen door: CML-gewijzigd-bovine serumalbumine (BSA); HMGB1, RAGE en TGF*.

Andere parameters van de studie (onderdeel van sub-studie):

1. mate van actieve kalkafzettingen in arteriën en de huid, darmen, nieren en longen;
2. mate van stabiele kalkafzettingen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Systemische sclerose (SSc) is een zeldzame, progressieve auto-immuun ziekte welke gekenmerkt wordt door ernstige vasculopathie. Dit leidt tot inwendige complicaties en voortijdige sterfte, voor welke behandelingsopties beperkt zijn. Spastische aanvallen van de slagaders in de vingers, bekend als Raynaud fenomeen, zijn meestal het eerste symptoom.

Vervolgens ontstaat steeds meer onomkeerbare schade aan inwendige organen en de huid als gevolg van onderliggende fibrotische processen. Het is daarom van belang pathofysiologische trajecten te bestuderen en mogelijke biomarkers te selecteren, welke voorafgaan aan complicaties en gemakkelijk kunnen worden geïdentificeerd en mogelijk vroeg kunnen worden aangepakt in het beloop van de ziekte.

Patiënten met SSc zijn gevoelig voor verkalking van de huid (calcinosis cutis). Actieve kalkafzettingen kan zich niet alleen in de huid van patiënten met klinisch overduidelijke calcinosis cutis manifesteren, maar ook in SSc patiënten zonder overduidelijke calcinosis. Aangezien verkalking sterk geassocieerd is met lokale ontsteking, kan het zeer goed optreden in inwendige organen en fungeren als een vroege voorspeller van SSc-gerelateerde complicaties.

Doel van het onderzoek

1. om de hoeveelheid serum T50 in SSc patiënten te vergelijken met gezonde leeftijd en geslacht gemaakte controles;
2. om de hoeveelheid serum T50 in SSc patiënten met overduidelijke calcinosis

- cutis te vergelijken ten opzichte van leeftijd en geslacht gematchte SSc patiënten zonder overduidelijke calcinosis cutis;
3. om andere serummarkers van het proces van verkalking in SSc patiënten te vergelijken met gezonde leeftijd en geslacht gematchte controles en leeftijd en geslacht gematchte SSc patiënten zonder overduidelijke calcinosis cutis;
 4. serum T50 en andere serummarkers van het proces van verkalking vergelijken met bekende markers van het onderliggende ziekteproces;
 5. vergelijking van serum T50 met niet-invasieve merkers van micro- en macrovasculopathie in patiënten met SSc;
 6. vergelijking van serum T50 met SSc gerelateerde huid en inwendige organen complicaties;
 7. expressie van markers die betrokken zijn bij het proces van verkalking in huid nagaan via immunohistochemie;
 8. nagaan of AGEs/HMGB1-RAGE interacties leiden tot verhoogde IFN-1 hoeveelheden en profibrotische en osteogene differentiatie van fibroblasten geïsoleerd uit huidbiopten;

Substudie:

9. de haalbaarheid van de beeldvorming van het actieve verkalkingsproces nagaan met behulp van ¹⁸F-NaF PET/CT scans bij patiënten met SSc.

Onderzoeksopzet

Cross sectionele case control studie.

Inschatting van belasting en risico

Er zal worden getracht de patiënten eenmalig in ons centrum uit te nodigen. Bloedafnames zullen worden gecombineerd met de afnames in de praktijk om de patiënten zo min mogelijk te hoeven belasten met venapuncties. Patiënten zullen worden blootgesteld aan twee 3 mm punch huidbiopten (na lokale verdoving) van de aangedane huid, in het perilesionale gebied en twee 3 mm punch huidbiopten van de niet aangedane huid. We willen de locatie van het biopt laten afhangen van de aanwezigheid van scleroderme afwijkingen danwel calcinosis cutis bij klinische beoordeling. De wondjes zullen genezen als kleine, ongeveer 1-2 mm doorsnede, littekens. Een zeer klein risico is dat het wondje blijft bloeden, waarna het gehecht moet worden. Echter, deze procedure wordt uitgebreid verricht bij patiënten met SSc.

De CT-scan vertegenwoordigt een lage dosis stralingsbelasting. In totaal is deze belasting 5,7 mSv. Dit is evenveel als een intercontinentale vlucht. De ¹⁸F-NaF-tracer wordt intraveneus geïnjecteerd, en zeer zelden treedt hierbij een bloeding op.

Mogelijke afwijkingen die worden gevonden met deze onderzoeken worden medegedeeld aan de patiënt en de behandelende arts.

Voordelen: deze onderzoeken kunnen andere ziekten onthullen, zoals

maligniteiten in een vroeg stadium, alsmede een uitgebreide evaluatie van de staat van hun ziekte, waardoor eerder behandeling kan worden gegeven en mogelijk tot een beter resultaat leidt.

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)

SSc patiënten:

* 18 jaar en ouder

- * Formele diagnose van systemische sclerose, zoals bepaald door een totaalscore van *9 aan de hand van de volgende categorieën (criteria van de ACR/EULAR 2013):
 - o verdikking van de huid van de vingers van beide handen met proximale uitbreiding van de metacarpophalangeale gewrichten (voldoende criterium) (9 punten)
 - o verdikking van de huid van de vingers (alleen hoogste score meetellen)
 - * - Gezwollen vingers (2 punten)
 - * - Sclerodactylie van de vingers (distaal van de metacarpophalangeale gewrichten maar proximaal van de proximale interfalangeale gewrichten) (4 punten)
 - o vingertop laesies (alleen hoogste score meetellen)
 - * - Digitale vingertop zweren (2 punten)
 - * - Vingertop littekens (3 punten)
 - o Telangiectasia (2 punten)
 - o abnormale nagelbed haarvaten (2 punten)
 - o pulmonaire betrokkenheid (maximale score is 2)
 - * - Pulmonale arteriële hypertensie (2 punten)
 - * - Interstitiele longziekte (2 punten)
 - o Raynaud-fenomeen (3 punten)
 - o SSc-gerelateerde autoantilichamen (maximale score is 3)
 - * Anti-centromeren (3 punten)
 - * anti-topoisomerase I [anti-Scl-70] (3 punten)
 - * anti-RNA polymerase III (3 punten)
 - * Schriftelijke toestemming;Controles met Raynaud:
 - * 18 jaar en ouder
 - * Negatieve antinucleaire antilichamen (ANA)
 - * Normale nagelbed haarvaten
 - * Geen onderliggende ziekte
 - * Schriftelijke toestemming;Gezonde controles:
 - * 18 jaar en ouder
 - * Geen onderliggende chronische ziekte
 - * Geen tekenen of symptomen die Raynaud fenomeen of andere vasculaire ziekten suggereren
 - * Schriftelijke toestemming

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Vrouw die op dit moment zwanger is, vrouwen die borstvoeding geven of vrouwen met een kinderwens die geen anticonceptie gebruiken
- * Patiënten die geestelijk onbekwaam en geen toestemmingformulier kunnen tekenen of niet bereid zijn deze te ondertekenen
- * Vasculaire aandoening in de voorafgaande 3 maanden
- * Chemotherapie in de voorafgaande 3 maanden
- * Ontsteking van onbekende oorsprong, sepsis of vasculitis;De volgende criteria zullen ook worden gebruikt voor de sub-studie betreffende 18F-NaF PET/CT:
- * Huidige actieve bot maligniteit of in de voorafgaande 6 maanden

- * Aandoeningen die het bot metabolisme beïnvloeden, bijvoorbeeld hypoparathyreoïdie, de ziekte van Paget
- * Patiënten met claustrofobie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	09-01-2019
Aantal proefpersonen:	120
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NaF
Generieke naam:	NaF

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2018
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Afgewezen	
Datum:	28-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2022
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	ID
EudraCT	EUCTR2018-001719-65-NL
CCMO	NL65651.042.18