

De rol van tissue factor pathway inhibitor in het ontstaan en de progressie van ischemische cerebrale letsels door cerebrale micro-angiopathie

Gepubliceerd: 20-08-2008 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

1) Is er een verschil in de release van TFPI door het endoteel na toediening van heparine tussen patiënten met een lacunair herseninfarct en gezonde controles? 2) Is er een verschil in de release van TFPI door het endoteel na toediening van heparine...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON31866

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TFPI in cerebrale micro-angiopathie

Aandoening

- Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen
- Embolieën en trombose

Synoniemen aandoening

Lacunair herseninfarct. Beroerte.

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Trombosestichting Nederland

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cerebrale micro-angiopathie, Endotheliale dysfunctie, Lacunair herseninfarct, TFPI (tissue factor pathway inhibitor)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Plasma concentraties van TFPI voor en na toediening van heparine in patienten met een lacunair herseninfarct en gezonde controles.

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In Nederland krijgen 30.000 mensen per jaar een beroerte. In 1/5 van de gevallen is er sprake van een lacunair herseninfarct. Lacunaire infarcten zijn kleine infarcten (2-20mm in diameter) gelegen in de diepe witte stof, basale kernen en pons. Zij zijn het resultaat van een occlusie van een enkel perforerend bloedvat van de subcorticale gebieden van het brein. Bij autopsie vond Fisher, twee typen onderliggende vasculaire pathologie bij patienten met een lacunair infarct; lipohyalinosis/arteriosclerosis and micro-atheromatosis. Gedurende het leven, kunnen deze van elkaar onderscheiden worden. Patienten met een enkele lacunair infarct hebben vaker atheromatosis en patienten met bijkomende witte stof afwijkingen en asymptomatische lacunaire infarcten vaker lipohyalinosis of arteriosclerosis. Meer recent heeft onze groep ontdekt dat diegene met het 2e subtype een slechtere prognose hebben. Op basis van deze gegevens, ontwierpen wij de hypothese dat 2 verschillende entiteiten met verschillende onderliggende pathofysiologische mechanismen bestaan.

In 2003 startten wij met een prospectieve follow-up- studie van patienten met een eerste lacunair syndroom met overeenkomstige laesie op MRI van het brein (MEC 04-001). M.b.v. de gemodificeerde Fazekas scale werden bijkomende witte stof afwijkingen en asymptomatische lacunaire infarcten gescoord. Na tenminste 3 maanden volgde een (nuchtere) bloedafname, waarna plasma werd opgeslagen. D-dimer, Von Willebrand factor (vWF)-antigen, soluble Thrombomodulin (sTM) and

tissue factor pathway inhibitor (TFPI) werden bepaald mbv ELISA of immuno-turbidimetric assay. Chi square analyse werd gebruikt om de hoogte van de concentraties van de plasma markers (ingedeeld in tertielen) te vergelijken in patiënten met weinig of veel bijkomende ischemische witte stof letsels. Wij vonden dat hoge titers TFPI geassocieerd waren met uitgebreide witte stof letsels ($p=0,026$). De verdeling van sTM, vWF en D-dimeer was gelijk in beide groepen. Hierop zou men kunnen concluderen dat het verhoogde TFPI wijst op een aandoening van het endotheel, doch de afwezigheid van verschillen in vWF en sTM ondersteunen dit echter niet. Aangezien wij in deze pilotstudie ook geen stollingsactivatie - geen verschillen in D-dimeren- aantonden, dient de rol van TFPI in de pathogenese van cerebrale micro-angiopathie verder onderzocht te worden.

TFPI wordt vooral gesynthetiseerd in het endotheel. Het remt de werking van TF dat verantwoordelijk is voor de initiatie van de stolling door het vormen van een complex met circulerend factor (F) VIIa. TF wordt in het plasma gereguleerd door een feedback mechanisme dat in twee stappen plaatsvindt; formatie van het TFPI/FXa complex dat vervolgens een interactie aangaat met TF/VIIa, hetgeen resulteert in een inactief quartenair complex en daardoor eindigt de FX activatie.

Ongeveer 75% van alle TFPI is gebonden, via een positief geladen carboxy-terminus, aan negatief geladen glycoaminoglycanen op de luminale zijde van het endotheel. Door de injectie van heparine komt deze pool vrij in de circulatie. In de meeste studie tot nu toe, is alleen het lipoproteïne gebonden en vrije TFPI geevalueerd, dit is slechts 22,5% van de totale hoeveelheid TFPI. Ariens et al vonden normale spiegels van TFPI voor toediening van heparine, maar abnormaal lage spiegels van TFPI na toediening van heparine in jonge patiënten met veneuze en arteriele trombose. Leurs et al, daarentegen vonden hoge spiegels van TFPI na toediening van heparine bij patiënten met diabetes mellitus, zij verklaren deze bevinding door vaatwandactivatie bij diabetes mellitus.

Doel van het onderzoek

- 1) Is er een verschil in de release van TFPI door het endoteel na toediening van heparine tussen patiënten met een lacunair herseninfarct en gezonde controles?
- 2) Is er een verschil in de release van TFPI door het endoteel na toediening van heparine tussen patiënten met een lacunair herseninfarct met of zonder bijkomende witte stof- afwijkingen?

Onderzoeksopzet

Open niet-gerandomiseerde interventie studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Eenmalig toediening van heparine 7500 IE (intraveneus)

Inschatting van belasting en risico

Patienten dienen voor die onderzoek 1 keer nuchter naar het ziekenhuis te komen. Daar volgt intraveneuze toediening van heparine, voorafgegaan en gevolgd door een bloedafname. De bloedafname leiden tot een blauwe plek op de punctieplaats. De toediening van een bloedverdunner (heparine) kan leiden tot een bloeding elders in het lichaam, gezien het eenmalig karakter en de lage dosering, is deze kans zeer klein.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Ziekenhuis Maastricht

P.Debyelaan 25
6202 AZ maastricht
Nederland

Wetenschappelijk

Academisch Ziekenhuis Maastricht

P.Debyelaan 25
6202 AZ maastricht
Nederland

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)

Volwassen personen die in de laatste 5 jaar een lacunair herseninfarct doormaakten en van wie beeldvorming dmv MRI verricht is en gezonde controles zonder cardiovasculaire risicofactoren.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voorgeschiedenis met intracerebrale bloeding of grote extracraniele (bijv. tractus digestivus of tractus urogenitalis) bloeding
Gebruik van orale anticoagulantia
Hemorrhagische diathese
Allergie voor heparine
Voor gezonde controles geldt daarnaast:
Cardiovasculaire risicofactoren (hypertensie, diabetes mellitus)
Doorgemaakt cardiovasculair event (myocardinfarct, beroerte of perifeer arterieel vaatlijden)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-10-2008
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Heparine Leo
Generieke naam:	Heparine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2008
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.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 28742
Bron: Nationaal Trial Register
Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2008-004280-19-NL
CCMO	NL23829.068.08
OMON	NL-OMON28742