

Effecten van vitamine K2 supplementatie op [18]F-NaF PET/MRI bij patiënten met carotis en coronaire slagader ziekte

Gepubliceerd: 18-12-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Om onze hypothese te testen dat vitamine K2-suppletie na 3 maanden een klinisch relevante verlaging van de mate van microcalcificatie zal veroorzaken in patiënten met halsslagader ziekte in vergelijking tot placebo.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47981

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

INTRICATE

Aandoening

- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

carotis en coronaire slagader ziekte, halsslagaderziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under the Marie Skłodowska-Curie grant agreement No 722609

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: hybride PET/MRI, micro-verkalking, NaF, vitamine K

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Onze hypothese is dat interventie met vitamine K2 zal leiden tot een regressie of althans niet tot progressie van micro-calcificaties in vergelijking met behandeling met een placebo. Daarom is de belangrijkste parameter/eindpunt van deze studie de gemiddelde snelheid van progressie van vasculaire microcalcificaties in de halsslagaders, deze wordt gemeten als een verschil tussen de interventiegroep en de placebogroep in ^{18}F -NaF-opname via hybride PET/MRI bij baselinemeting en na 3 maanden.

Secundaire uitkomstmaten

1. Onderzoeken of vitamine K2 suppletie de ontwikkeling van arteriële micro-calcificatie in de kransslagaders kan verminderen, stoppen of zelfs omkeren. Deze verkalking wordt gemeten als verschil tussen de interventiegroep en de placebogroep bij coronaire niet-contrastrijke CT-calciumscores bij de baselinemeting en na 3 maanden.

2. De gemiddelde progressie snelheid van vasculaire calcificatie, gemeten als een verschil bij coronaire non-contrast CT-calciumscore tussen baselinemeting en na 3 maanden.

3. De gemiddelde progressie snelheid van vasculaire calcificatie, gemeten als verschil in ^{18}F -NaF opname in de carotis tussen baselinemeting en na 3 maanden

4. De correlatie tussen de opname van ^{18}F -NaF na 3 maanden en de coronaire non-contrast CT-calciumscore
5. Onderzoeken of vitamine K2 suppletie invloed kan hebben op MRI-parameters zoals genormaliseerde vaatwand index (meting van plaque-belasting), intra-plaque-bloedingsvolume, lipide-rijk necrotisch kernvolume en fibrotische kap status.
6. De correlatie tussen ^{18}F -NaF opname en cIMT.
7. De correlatie tussen vitamine K2 suppletie en cIMT.
8. De correlatie tussen vitamine K2 suppletie en de plasmaspiegels van matrix Gla eiwit.
9. De correlatie tussen acute aandoeningen (d.w.z. hartinfarct en beroerte) en de plasmaspiegels van matrix Gla-eiwit.
10. De correlatie tussen serum vitamine K2 concentratie en PIVKA-II plasmaspiegel, prothrombinetijd, en de INR-waarde.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Coronaire en halsslagader ziekten zijn de twee primaire oorzaken van cardiovasculaire (CV) mortaliteit in de Global Burden of Disease 2013 Study, die bijdragen aan meer dan 10,000,000 doden wereldwijd in 2013.

Cardiovasculaire (CV) aandoeningen zijn de eerste doodsoorzaak wereldwijd. De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) schat dat in 2016 17,9 miljoen mensen zijn overleden als gevolg van CV ziekte, dit getal representeert 31% van alle wereldwijde sterfgevallen.

Atherosclerose is het onderliggende pathofysiologische proces van bijna 90% van de CV ziekten. De risicovolle kenmerken van elke atherosclerotische plaque omvatten micro-verkalkingen in de slagaderwand, die is bewezen als onafhankelijke CV-risicofactor. Arteriële verkalking is een actief proces en resulteert als gevolg van een disbalans tussen calcificatie stimulerende en remmende factoren. In de afgelopen twee decennia zijn een reeks eiwitten ontdekt die in staat zijn calciumionen te binden en vervolgens calcificatie te remmen, enkele van deze eiwitten zijn osteocalcine en matrix Gla-eiwit. Deze circulerende eiwitten delen een gemeenschappelijk kenmerk, namelijk het γ -carboxyglutaminezuurrijke domein, dat vitamine K vereist om biologisch actief te worden. Al met al ondersteunen deze studies het idee dat vitamine K beschermt tegen verkalking. Na een uitgebreid literatuuronderzoek, bleek fluor-18 natriumfluoride positronemissietomografie/magnetische resonantiebeeldvorming (^{18}F -NaF PET/MRI) het veiligste en meest betrouwbare klinische beeldvormingsplatform te zijn dat niet-invasief microverkalkingen in de slagaderwand kan detecteren. Daarom zullen we ^{18}F -NaF PET/MRI gebruiken om, in de context van atherosclerose, de invloed van vitamine K-suppletie in de ontwikkeling van arteriële microcalcificatie te beoordelen.

Doel van het onderzoek

Om onze hypothese te testen dat vitamine K2-suppletie na 3 maanden een klinisch relevante verlaging van de mate van microcalcificatie zal veroorzaken in patiënten met halsslagader ziekte in vergelijking tot placebo.

Onderzoeksopzet

Dit zal een prospectieve dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde haalbaarheidsstudie zijn, waarbij één groep vitamine K2-suppletie krijgt en vergeleken zal worden met een controlegroep die placebo krijgt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen willekeurig worden ingedeeld in een interventiegroep (d.w.z. twee capsules per dag ontvangen met elk 200 >g Menachinon-7 en 40 >g vitamine K) of in de controlegroep (d.w.z. een placebocapsel krijgen die identiek is aan de interventiecapsel, maar geen Menaquinone 7 bevat). Zowel proefpersonen als onderzoekers zullen onwetend zijn van de behandelingstoewijzing van proefpersonen.

Inschatting van belasting en risico

De duur van de studie is 3 maanden. Na gerandomiseerd te zijn in een van de twee delen van het onderzoek (behandeling of placebo), zullen de patiënten de ziekenhuis na 3 maanden moeten bezoeken. Tijdens deze bezoeken zal de naleving van het geneesmiddelen gebruik worden gecontroleerd, de intima-mediadikte (cIMT) van de halsslagader zal gemeten worden en bloedmonsters zullen verkregen worden via standaard veneuze puncties. Bij de beginmeting en na 3 maanden zal een ¹⁸F-NaF PET/MRI worden uitgevoerd om veranderingen in het calciummetabolisme van halsslagaders te beoordelen. Om veranderingen in de mate van calcificatie te beoordelen zal de calciumscore van de kransslagaders worden bepaald door middel van niet-contrastrijke CT-calciumscores bij de baselinemeting en na 3 maanden.

Er zijn geen bijwerkingen gerapporteerd bij proefpersonen die een dagelijkse 360*g suppletie van vitamine K2 gebruiken (d.w.z. MK-7). Daarnaast, induceert of verhoogt suppletie met vitamine K2 de toestand van hypercoagulabiliteit niet. De voorgestelde meting van de intima-mediadikte van de halsslagader zal de patiënten geen extra last opleveren. De gemiddelde effectieve blootstelling aan straling geassocieerd met de voorgestelde twee PET/MRI metingen en twee niet-contrastrijke CT-calciumscores zijn respectievelijk 3,15 mSv/scan en 0,74 mSv/scan. Elke ¹⁸F-NaF PET/MRI-scan duurt ongeveer 1 uur, terwijl elke niet-contrastrijke CT-calciumscore ongeveer 2-3 minuten duurt. Een andere last van deze studie zullen de venapuncties van 25 ml elk zijn, die genomen worden bij aanvang van de studie en na 3 maanden. De bijwerkingen van MRI-contrastmiddel (Gadobutrol) zijn zeldzaam, en betreffen misselijkheid (0,25%), braken (0,05%), urticaria (0,04%), gevoel van warmte, huiduitslag (d.w.z. gelokaliseerd jeukende oedeem) (voor elke 0,03%), duizeligheid (0,02%), hoesten, benauwdheid (voor elke 0,01%), ernstige anafylactische reactie (2 van de 14299 patiënten). Het MRI-contrastmiddel zal worden geïnjecteerd volgens de standaard medische procedure van het Universitair Medisch Centrum Maastricht + (MUMC +) en het ODIN-protocol.

Menaquinone-7-suppletie kan de ontwikkeling van arteriële calcificatie van uw plaques stoppen of zelfs verminderen, maar dit is niet zeker.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
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)

* Asymptomatische halsslagaderaandoening aan minstens één zijde met een graad van stenose > 25% (volgens de ECST-criteria). Als de patiënt een symptomatische halsslagaderaandoening aan de contra-laterale zijde heeft, wordt hij/zij nog steeds in het onderzoek opgenomen. Als * 6 maanden voor opname van de patiënt een intensievere medische behandeling voor deze symptomatische vernauwing (bijv. statines, anti-bloedplaatjesmedicatie) is gestart, wordt hij/zij nog steeds in het onderzoek opgenomen. Dit protocol is gekozen om een stabiele situatie op de plaque(s) te waarborgen, waardoor een overloop van deze medicatie op de veronderstelde effecten van de vitamine K-suppletie wordt voorkomen.

* Leeftijd ouder dan 18 jaar

* Schriftelijk geïnformeerde toestemming gegeven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

* Bloedplaatjesremmers of cholesterolverlagende medicatie gestart in de

afgelopen 6 maanden

- * Chronische of paroxysmale atriumfibrillatie
- * Aanwezigheid of geplande coronaire of carotide revascularisatieprocedure (bijv. stentimplantatie, coronaire bypasstransplantatie, ballondilatatie, endarterectomie, angioplastiek)
- * Geschiedenis van myocardinfarct of beroerte
- * Kwaadaardige ziekte (behalve voor behandelde basale- of squameuze celcarcinomen)
- * Gebruik van vitamine K antagonisten of een andere antistollingsbehandeling
- * Een levensverwachting < 2 jaar
- * Claustrofobie
- * Aanwezigheid van een pacemaker, implanteerbare cardioverter-defibrillator of metalen implantaat (bijv. vasculaire clip, neurostimulator, cochleair implantaat)
- * Lichaamsgewicht > 130 kg of lichaamsbouw die niet in het portaal past
- * Zwangerschap of wens om zwanger te worden in de nabije toekomst
- * Borstvoeding
- * (Geschiedenis van) metabole of gastro-intestinale ziekte
- * Gebruik van vitamine K-houdende supplementen of vitamine K-rijke voedingsmiddelen (d.w.z. soja)
- * Chronische ontstekingsziekte
- * Systemische of lokale behandeling die de evaluatie van de onderzoek parameters kan beïnvloeden

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-10-2019
Aantal proefpersonen:	52

Type:

Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-12-2019

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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
ClinicalTrials.gov	NCT04010578
CCMO	NL69450.068.19