

Rol van de glycocalyx bij pre-eclampsie

Gepubliceerd: 08-11-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

De rol van de glycocalyx in de pathogenese van pre-eclampsia vast te stellen door te onderzoeken - Of de glycocalyx aangedaan is bij vrouwen met pre-eclampsie en of dit gerelateerd is aan de ernst van pre-eclampsie- Of disfunctioneren van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Complicaties bij de moeder tijdens de zwangerschap
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON36757

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Glycocalyx en pre-eclampsie

Aandoening

- Complicaties bij de moeder tijdens de zwangerschap

Synoniemen aandoening

hypertensie in de zwangerschap, zwangerschapsvergiftiging

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMw- klinische fellowship

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anti-angiogene factoren, cerebrale autoregulatie, glycocalyx, pre-eclampsie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verschillen in glycocalyx volume tussen patiënten met pre-eclampsie en gezonde zwangere controles, indirect geschat door SDF imaging en metingen van glycocalyx bestanddelen en enzymen in plasma bij opname in het ziekenhuis en 3 maanden na geboorte van de baby.

Secundaire uitkomstmaten

- Associatie tussen de ernst van pre-eclampsie en glycocalyx volume, indirect geschat door SDF imaging, plasmaconcentraties van glycocalyx bestanddelen en enzym activiteit.
- Associatie tussen glycocalyx volume in patiënten met pre-eclampsie en stollingsstoornissen.
- Associatie tussen glycocalyx volume en plasmaconcentraties van angiogenese remmers (sFLT-1 and sEndoglin) in patiënten met pre-eclampsie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pre-eclampsie is een potentieel levensbedreigende aandoening die bij 2-7% van zwangere nullipara vrouwen optreedt en is een belangrijke oorzaak van maternale en neonatale morbiditeit en mortaliteit in Nederland. Karakteristieke eigenschappen van pre-eclampsie zijn een systemische verhoging van de vasculaire permeabiliteit, vaattonus, proteïnurie en stollingsneiging. Maternale sterfte is in de meeste gevallen toe te schrijven aan cerebrovasculaire complicaties, waarschijnlijk als gevolg van disfunctioneren van de cerebrale autoregulatie en verhoogde permeabiliteit van de bloed-hersenbarrière. Zelfs na de bevalling hebben vrouwen die pre-eclampsie hebben doorgemaakt een verhoogd risico op het ontwikkelen van cardiovasculaire

complicaties en hebben zij een gestoorde flow-gemedieerde vasodilatatie. De glycocalyx is een laag van complexe suikers op het endotheel en een essentiële regulator van de vasculaire homeostase bij de mens. De glycocalyx reguleert de vasculaire permeabiliteit voor macromoleculen, in het bijzonder in de glomerulus, en is betrokken bij regulatie van de vaattonus door shear-afhankelijke NO productie te mediëren. Daarnaast heeft de glycocalyx potente anti-trombotische eigenschappen. Recente experimenten en eerdere observaties suggereren dat disfunctioneren van de endotheliale glycocalyx een cruciale rol zou kunnen spelen in het ontstaan van pre-eclampsie. Zo is aangetoond dat kunstmatige afbraak van de glycocalyx in muizen door infusie van hyaluronidase leidt tot een sterke verhoging van het eiwit in de urine en systemische vasculaire lekkage, hetgeen ook wordt gezien bij pre-eclampsie. Ten tweede is mRNA expressie van verschillende glycoproteïnen van de placenta tot 32 maal ge-upreguleerd in placenta's van pre-eclamptische vrouwen ten opzichte van placenta's van vrouwen met een ongecompliceerde zwangerschap wat een rol voor de glycocalyx in pre-eclampsie ondersteunt. Ten derde is de glycocalyx nauw betrokken bij signaaltransductie van VEGF and TGF-beta door hun binding aan respectievelijk FLT-1 and Endoglin op het endotheliale celoppervlak te mediëren. De oplosbare circulerende vormen van deze celoppervlak receptoren zijn geassocieerd met een verhoogd risico op pre-eclampsie. Schade aan de glycocalyx zou kunnen resulteren in verhoogde afgifte van deze receptoren door het endotheliale celoppervlak en zodoende een verklaring kunnen bieden voor de relatie tussen deze oplosbare angiogenese remmers en het risico op pre-eclampsie. Gebaseerd op het bovenstaande is onze hypothese dat disfunctioneren van de endotheliale glycocalyx een belangrijke rol speelt in de pathogenese van pre-eclampsie en dat het geassocieerd is met een verhoogde vasculaire permeabiliteit, vaattonus en stollingsneiging.

Doel van het onderzoek

De rol van de glycocalyx in de pathogenese van pre-eclampsia vast te stellen door te onderzoeken

- Of de glycocalyx aangedaan is bij vrouwen met pre-eclampsie en of dit gerelateerd is aan de ernst van pre-eclampsie
- Of disfunctioneren van de glycocalyx geassocieerd is met verhoogde vasculaire permeabiliteit, vaattonus en stollingsneiging bij pre-eclampsie
- Of disfunctioneren van de glycocalyx geassocieerd is met verstoringen in de cerebrale autoregulatie
- Of disfunctioneren van de glycocalyx geassocieerd is met plasmaconcentraties van sFLT-1 en sEndoglin, de circulerende membraanreceptoren van respectievelijk VEGF and TGF-beta.

Onderzoeksopzet

We hebben gekozen voor een case-control opzet om patiënten met pre-eclampsie te

vergelijken met gezonde zwangere controle patiënten gematched voor leeftijd van de moeder en zwangerschapsduur. Patiënten en gezonde controles worden benaderd voor deelname aan het onderzoek. Zij worden geïnformeerd over de achtergrond van de studie, mogelijke risico's en nadelen van deelname. Potentiële proefpersonen worden, indien zij willen participeren, gevraagd schriftelijk toestemming te verlenen. De studie bestaat uit drie visites: een screening visite, een visite voor non-invasieve metingen binnen 24 uur na de screeningvisite en een visite 12 weken na de bevalling. Gedurende de screeningvisite zal een korte anamnese en lichamelijk onderzoek worden verricht. Bij het tweede en derde bezoek wordt 24 uren urine verzameld en worden de volgende non-invasieve metingen verricht. 1. bloeddrukmeting met conventionele sphygmomanometrie, 2. de glycocalyx zal worden gevisualiseerd met SDF imaging, 3. met behulp van een Nexfin systeem (BMeye, Amsterdam, The Netherlands) zal een non-invasieve arteriële drukgolf registratie van een vinger verricht worden voor continue monitoring van hartslag, bloeddruk, slagvolume, hartminuutvolume, en perifere vasculaire weerstand, 4. transcraniële Doppler (TCD) metingen zullen worden verricht om de cerebrale bloedstroomsnelheid van de arteria cerebri media te onderzoeken. Ten slotte zal bloed worden afgenomen voor standaard laboratorium tests, metingen van stollingstijden, glycocalyx bestanddelen en enzymen, en angiogeneseremmers. Een derde visite zal worden gepland 12 weken na de geboorte van de baby. Bij deze laatste visite worden dezelfde metingen herhaald als bij de tweede visite. Daarnaast wordt ook non-invasief de flow gemedieerde vasodilatatie gemeten middels onderarm plethysmografie.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers zullen worden gevraagd ongeveer 2 uur verspreid over 3 visites aan de metingen te besteden. Bij twee visites zullen bloedmonsters worden genomen middels venapunctie met een totaal volume van 100 ml (50 ml per keer). De puncties zullen zoveel mogelijk worden gecombineerd met routine bloedafname om het aantal venapuncties tot een minimum te beperken. Er is behalve een zere plek of hematoom ter plaatse van de punctie geen risico verbonden aan deelname. Alle andere metingen zijn niet-invasief en veilig voor moeder en kind.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam

NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
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)

Pre-eclampsie, gedefinieerd als 1) hypertensie ($>140/90$ mmHg) bij minimaal twee verschillende gelegenheden en 2) proteïnurie (>300 mg/24 hrs)

Zwangerschapsduur van 20 weken of meer

Leeftijd 18-42 jaar

In staat om schriftelijk toestemming voor deelname te verlenen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Elke chronische inflammatoire aandoening

Primaire nierziekte

Diabetes mellitus of gravidarum

Roken

Antifosfolipiden syndroom

Eclampsie (insulten, rusteloosheid, somnolentie, hyperreflexie)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-05-2011
Aantal proefpersonen:	36
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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
CCMO	NL33149.018.11