

Verhoogde trombogeniciteit bij patiënten met atherosclerose in het perifere arteriële vaatstelsel van de onderste extremiteiten: een case-controle studie.

Gepubliceerd: 06-05-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Bij patiënten met perifeer stenoserend arterieel vaatlijden wordt onderzocht of de stollingsstatus (bepaald met het Thrombogram* en Tromboelastometrie, de MiRNA's) van patiënten die een vasculaire complicatie hebben doorgemaakt, anders of...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON38884

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Veranderingen in de bloedstolling bij patiënten met etalagebenen

Aandoening

- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

Atherosclerose, perifeer arterieel vaatlijden, Verhoogde stollingsneiging

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Atherosclerose, Claudicatio Intermittens, PAV, Verhoogde stollingsneiging

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Thrombogram* meting in volbloed en plaatjes arm plasma
2. Flow chamber assay
3. Thromboelastometrie met toegevoegd tPA
4. Meten van Mi-RNA's

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Claudicatio intermittens is de belangrijkste symptomatische manifestatie van perifeer stenoserend arterieel vaatlijden en is geassocieerd met een significante morbiditeit en mortaliteit. De onderliggende pathofysiologische processen die hierin een rol spelen, bij het ontstaan van complicaties bij perifeer stenoserend arterieel vaatlijden, zijn thrombose en atherogenese. Blootstelling van het bloed aan het thrombogene oppervlak van de geruptureerde atherosclerotische plaque levert geen sluitende verklaring op voor het ontstaan van deze complicaties. In de literatuur is bewijs terug te vinden voor de rol van de trias van Virchow, met betrekking tot de thrombogenese, in het ontstaan en het beloop van het perifeer stenoserend arterieel vaatlijden en de hieraan gerelateerde complicaties. De componenten van deze trias zijn: abnormale bloed flow, afwijkingen in de vaatwand en samenstelling van het bloed. Deze patiëntencategorie blijkt te voldoen aan de drie componenten van de trias van Virchow, waarbij gesteld kan worden dat ze een pro-thrombotische of hypercoaguleerbare status bezitten. Sinds enige tijd is het mogelijk om de stollingsstatus te evalueren met behulp van het zogenaamde Thrombogram*, waarin de thrombine generatie gevolgd wordt in de tijd. Het Thrombogram* is een voorbeeld van een moderne "overall" fysiologische test, waarmee het functioneren van het hemostatisch-thrombotische systeem kan worden bepaald. Toepasbaarheid van het Thrombogram* is bewezen voor

het aantonen van hypo- en hypercoagulabiliteit bij diverse ziekten en/of aandoeningen, waaronder hemofilie, von Willebrand ziekte en trombose op basis van een factor V Leiden mutatie of proteïne C/S deficiëntie. Daarnaast is het effect van verschillende medicamenten op de stolling, waaronder orale anticonceptiva, aspirine en clopidogrel, onder bepaalde condities meetbaar met behulp van het Thrombogram*.

Met de Maastricht flow chamber assay kan de functie van de trombocyten worden bepaald in volbloed. Er kan worden gekeken naar de trombus formatie bij snelle en langzame stroming over een scala aan trombogene oppervlaktes. Vergelijkende analyses van plaatjes activatie zullen worden uitgevoerd door gebruik te maken van een well-plate based cytometric assay.

Met thromboelastometrie (Rotem) met toegevoegd tPA kan een inzicht verkregen worden in de opbouw en de afbraak van een bloedstolsel. Het is een viscoelastometrische methode die wordt uitgevoerd in volbloed, hierbij worden de interacties tussen de verschillende stollingsfactoren, de stollingsremmers en cellulaire componenten gedurende de stolfase en de fibrinolyse fase gemeten gedurende 2 uur. Door het gebruik van volbloed in deze meting en niet enkel plasma geeft het een beter beeld van de in vivo stollingssituatie, ondanks dat de invloed van de wand van het bloedvat niet kan worden meegenomen. Meten van Micro-RNA's die mogelijk betrokken zijn bij het pathologische proces van perifere atherosclerose.

Doel van het onderzoek

Bij patiënten met perifeer stenoserend arterieel vaatlijden wordt onderzocht of de stollingsstatus (bepaald met het Thrombogram* en Tromboelastometrie, de MiRNA's) van patiënten die een vasculaire complicatie hebben doorgemaakt, anders of afwijkend is ten opzichte van twee vergelijkingsgroepen: 1. patiënten die eveneens perifeer vaatlijden hebben, maar geen vasculair event hebben doorgemaakt en 2. gezonde individuen. Beide groepen worden gematched op leeftijd en geslacht.

Met behulp van de flow chamber assay kan er worden onderzocht of er verschillen zijn tussen de plaatjesfunctie onder invloed van de bloedstroming .

Uiteindelijk wordt gestreefd naar het verkrijgen van inzicht in bovengenoemde relaties, waardoor zal blijken of patiënten die in het verloop van het vaatlijden snel (binnen 1 jaar na diagnose) een vasculair event doormaken een andere (verhoogde) stollingsstatus hebben en daardoor mogelijk *at risk* zijn voor progressie van het atherosclerotisch proces en het optreden van verdere vasculaire events.

Onderzoeksopzet

Een mono-centrum observationele hypothese genererende studie, uitgevoerd als een case-control studie. In totaal worden er 80 individuen geïncludeerd, waarvan 40 patiënten met PAV en 40 gezonde vrijwilligers. De 40 PAV patiënten zijn verdeeld over 20 cases en 20 controles. Beiden worden geïncludeerd vanuit

de PAV studie (verhoogde stollingsneiging en vasculaire complicaties bij atherosclerose in het perifere arteriële vaatstelsel van de onderste extremiteiten, ook bekend als PAD-studie (METC-kenmerk MEC 07-02-088)). De cases zijn 20 patiënten uit de PAV studie, die binnen de follow-up periode van een jaar, één of meer van de volgende eindpunten hebben bereikt:

- *vascular load* cerebrovasculair
 - o ischemisch TIA
 - o ischemisch CVA
- *vascular load* cardiovasculair
 - o de novo instabiele angina pectoris
 - o myocard infarct
 - o coronaire revascularisatie
- *vascular load* abdomen vasculair
 - o mesenteriaal ischemie
 - o renaal arterie stenose + hypertensie
- *vascular load* perifeer vasculair
 - o toename ischemie symptomen + Δ enkel-arm index (EAI) ≥ 0.1
 - o toename ischemie symptomen + interventie

Daarnaast wordt de vasculaire mortaliteit op basis van één van de *vascular load* deelgebieden, zoals hierboven beschreven is, evenals operatieve interventie voor perifeer vaatlijden, meegenomen als een van de eindpunten.

De controles zijn 20 patiënten die na een jaar follow-up binnen de PAV studie, geen eindpunt hebben bereikt.

Daarnaast worden er nog 40 gezonde vrijwilligers gezocht die qua leeftijd en geslacht matchen met de patiëntengroep. Patiënten en controles zullen worden benaderd met de vraag of zij eenmalig naar het ziekenhuis willen komen voor een vragenlijst en een bloedafname.

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan de studie levert de patiënten geen directe voordelen, op het gebied van hun gezondheidstoestand, op. De nadelen van deelname aan de studie zijn zeer gering. Verondersteld wordt dat de relatief geringe nadelen van de studie zullen opwegen tegen het mogelijk belang van de resultaten van de studie voor de toekomstige patiënten.

Omschrijving belasting proefpersoon: De belasting voor de patiënten met perifeer stenoserend arterieel vaatlijden bestaat uit een eenmalige bloedafname benodigd voor de eerder beschreven testen. Dit geschiedt bij voorkeur uit de vena cubiti met behulp van het BD vacutainer* systeem met een 21 gauge naald. Indien de afname van het veneuze bloed niet via deze vene mogelijk is, kan uitgeweken worden naar een andere vene in de elleboogsplooi. Ten behoeve van de bepalingen volstaat een totale bloedafname van 40 ml.

De voornaamste risico's van de veneuze bloedafnamen zijn haematomen, en in

mindere mate thrombophlebitis.

Compensatie voor schade: De onderzoeker sluit een wettelijke aansprakelijkheidsverzekering af, hetgeen in overeenstemming is met artikel 7; lid 6 van de Wet WMO. Daarnaast wordt een verzekering afgesloten in overeenstemming met de geldende, wettelijke verplichtingen in Nederland (artikel 7 van de Wet WMO en artikel 9 van het Besluit inzake de verplichte verzekering bij medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen van 23 juni 2003). Deze verzekering dekt schade of overlijden opgetreden ten gevolge van de studie. Het bedrag waarvoor de verzekering tenminste is gesloten is: - $\approx$ 450.000,- voor de schade per deelnemer/proefpersoon en - $\approx$ 3.500.000,- voor de schade van alle deelnemers/proefpersonen tezamen die aan dit onderzoek deelnemen en - $\approx$ 5.000.000,- voor de totale schade die zich per verzekeringsjaar bij proefpersonen heeft geopenbaard bij alle onderzoeken die het azM per verzekeringsjaar laat uitvoeren. Van de dekking door deze verzekering is uitgesloten: - schade waarvan op grond van de aard van het onderzoek het (nagenoeg) zeker was dat deze zich zou voordoen; - schade die zich bij een nakomeling van de proefpersoon openbaart als gevolg van een nadelige inwerking van het onderzoek op de proefpersoon of de nakomeling; - schade door aantasting van de gezondheid van de proefpersoon waarvan aannemelijk is dat deze zich ook zou hebben geopenbaard wanneer de proefpersoon niet aan het onderzoek zou hebben deelgenomen; - schade die het gevolg is van het door de proefpersoon toerekenbaar niet of niet volledig opvolgen van instructies en aanwijzingen, behoudens voor zover de verzekeraar daardoor niet in een redelijk belang is geschaad; - schade die het gevolg is van het uitblijven van een vermindering van de gezondheidsproblemen van de proefpersoon, dan wel het gevolg is van de verdere verslechtering van de gezondheidsproblemen van de proefpersoon, indien de deelname van de proefpersoon aan het wetenschappelijk onderzoek geschiedt in het kader van de behandeling van deze gezondheidsproblemen; - schade door aantasting van de gezondheid van de proefpersoon bij deelname aan een onderzoek waarin gebruikelijke handelingen op het gebied van de geneeskunst worden vergeleken en aannemelijk is dat die schade het gevolg is van een toegepaste gebruikelijke handeling.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229 ER
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229 ER
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)

Patiënten die in het verleden als nieuwe patiënt in de PAD studie zijn gekomen met een EAI <0,9 en na 1 jaar follow-up wel (cases) of geen (controles) eindpunt bereikt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Bewezen stollingsstoornissen
- Zwangerschap
- (Chronische) inflammatoire aandoeningen
- Anti-fosfolipiden syndroom
- Maligniteit
- Systemische anti-stollingsmedicatie (acenocoumarol, fenprocoumon, dabigatran, rivaroxaban)

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	18-11-2013
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-05-2013
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

CCMO

ID

NL43266.068.13