

Bepaling van myocardiale functie, zuurstofconsumptie en cardiale efficiëntie in de rechter ventrikel bij patiënten met idiopathische pulmonale hypertensie met gebruik van positron emissie tomografie.

Gepubliceerd: 20-02-2008 Laatste bijgewerkt: 10-05-2024

De studie onderzoekt de rol van RV efficiëntie tijdens achteruitgang van RV functie naar falen in PH (gemeten met stroke volume index als parameter van RV functie); efficiëntie wordt gecorreleerd met MVO₂, veranderingen in cardiale metabolisme en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Falen van de hartfunctie
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON31568

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Cardiale functie en efficiëntie van het RV bij idiopathische PH

Aandoening

- Falen van de hartfunctie
- Respiratoire aandoeningen, congenitaal
- Longvaataandoeningen

Synoniemen aandoening

(idiopathische) pulmonale hypertensie of langdurig verhoogde druk in het longvaatbed met dientengevolge vergrote rechter hartkamerspier

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Stichting Medicina Interna (50%)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: (Idiopathische) pulmonale hypertensie, Cardiale efficiëntie, Cardiale zuurstofconsumptie, Rechter ventrikel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Zuurstofconsumptiemeting van hypertrofisch/falend RV met 11C-acetaat en met 15O-O₂
- Cardiale efficiëntie van RV
- Glucose opname in het RV
- Myocardiale perfusie reserve van RV (zie ook Doel Onderzoek no. 1 t/m4)

Secundaire uitkomstmaten

- Relatie tussen efficiëntie, glucose opname en perfusie met wall stress RV
(zie toelichting wall stress, p. 9)
- Meting zuurstofconsumptie en glucose opname in de intraventriculaire septum
- Test-retest van de zuurstofgastracer voor de meting van cardiale zuurstofconsumptie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Weinig is bekend over de transitie van rechter ventrikel (RV) hypertrofie naar

het fatale RV falen in pulmonale hypertensie (PH). Gebaseerd op onze preklinische studies met (monocrotaline geïnjecteerde) PH-ratten, hebben we de hypoxie hypothese voorgesteld, waarin cellulaire hypoxie een mogelijk oorzaak is voor de overgang naar falen (Des Tombe et al. 2002): een mismatch van een toegenomen zuurstofvraag en een afgenomen zuurstofaanbod in de cardiomyocyten van het RV tijdens hypertrofie, welke kan leiden tot hypoxie in het cardiomyocyt, mitochondriale dysfunctie, zuurstofradicalenproductie (ROS, reactive oxygen species), cytochrome-c loslating en uiteindelijk rechter hartfalen (fig. 1 protocol).

De huidige studie. De ontwikkeling van hypoxie in de myocytkern is afhankelijk van de zuurstofvraag. Deze is op zijn beurt afhankelijk is van de cardiale workload en van de cardiale efficiëntie: de ratio is van cardiac power (=cardiac output $\times$ mPAP) ten opzichte van de totale hoeveelheid energie geproduceerd door het cardiale zuurstofconsumptie (MVO₂). De efficiency van gezonde LV en RV is ~20%. Afname van de cardiale efficiency is een teken van hartfalen; tevens is het ook verhoogd risico voor hypoxie in de cardiomyocyt. De MVO₂ in de hypertrofische RV in PH is gestegen ten gevolge van een toegenomen cardiale workload. De MVO₂ neemt nog meer toe met RV-falen, deels door meer ROS-productie in het cardiomyocyt. De MVO₂ kan gemeten worden met de PET op twee manieren. Ten eerste met tracer 11C-acetaat, welke direct wordt geklaard in de Krebs-cyclus; de klaringssnelheid is een indirecte meting voor de zuurstofconsumptie. Ten tweede, met 15O-O₂ tracer kan de totale zuurstofconsumptie tijdens het cardiale metabolisme gemeten worden, welke inhoudt de oxidatieve phosphorylatie en de hoeveelheid zuurstof die verbruikt wordt in andere reacties, zoals ROS-productie. Het verschil tussen 11C-acetaat en 15O-O₂ zou een indicatie kunnen zijn voor de hoeveelheid oxidatieve stress, welke toegenomen is in RV falen. Een tweede mechanisme dat geobserveerd wordt in het falend hart is het optreden van verschuiving naar toegenomen glucose oxidatie (473kJ/ mol O₂), in plaats van vrije vetzuren (439kJ/mol O₂), welke het energie substraat is in het normale hartweefsel. Weinig is bekend over metabolismeveranderingen van RV tijdens hypertrofie en falen. Verder kan coronaire perfusie van invloed zijn op het cardiale zuurstofaanbod. Onze hypothesen zijn:

1. De RV efficiëntie is verminderd wanneer de RV functie afneemt bij toename van ernst van PH; tegelijkertijd is de glucose opname per gram hartweefsel toegenomen in de gedecompenseerde RV. Dit in tegenstelling tot het (vermoedelijk) normaal functionerend LV, waarvan de efficiëntie normaal zou zijn, en de glucose opname minder is vergeleken met RV in PH.
2. De zuurstofconsumptie gemeten met zuurstoftracer is hoger dan die gemeten met 11C-acetaat, dit verschil weergeeft de mate van ROS-productie, correleert met de ernst van RV falen. (zie voor toelichting bepaling RV functie, p. 9 alinea 'Hemodynamic Data')

Doel van het onderzoek

De studie onderzoekt de rol van RV efficiënte tijdens achteruitgang van RV functie naar falen in PH (gemeten met stroke volume index als parameter van RV

functie); efficiëntie wordt gecorreleerd met MVO₂, veranderingen in cardiale metabolisme en coronaire perfusie (reserve) van het RV:

1. Meting van RV efficiëntie in PH patiënten bij verschillende stadia in PH.

Voor berekening efficiëntie is nodig MVO₂ en cardiac power (CO en mPAP worden verkregen met rechter hart cathetersatie).

2. Meting van de MVO₂ met ¹¹C-acetaat en ¹⁵O-zuurstofgas, het verschil correleren aan RV functie.

3. Meting van glucose-opname in het hypertrofisch RV met ¹⁸FDG.

4. Meting van de myocardiale perfusie bij inspanning en in rust met ¹⁵O-H₂O, met berekening vd perfusie reserve (ratio van de coronaire perfusie bij inspanning ten op zichte van die in rust), correleren met RV functie en efficiëntie; tevens correlatie tussen rustperfusie met MVO₂ en cardiale glucose-opname (zie ook hst. 5.1, p. 13).

Correlatie van deze parameters tussen RV en LV wordt verricht.

Onderzoeksopzet

Inclusie patiënten op volgorde van binnenkomst, PET-onderzoek is eenmalig (verdeeld over 1 of 2 dagen) in het kader van het work-up protocol ter evaluatie van bij ons bekende iPH-patiënten onder optimale medicinale PH-behandeling.

Inschatting van belasting en risico

- Een uitgebreid studieprotocol dat bij voorkeur op 1 dag gescand dient te worden. Het alternatief schema, waarbij het protocol over 2 dagen is opgedeeld, wordt ook aan patiënten aangeboden waarvoor iedereen in aanmerking komt die persoonlijk vindt dat een 'one-day' protocol te zwaar is, tevens speelt de klinische conditie van de deelnemer mee in de keuze van 'one-day' of 'two-day' protocol. Tijdens het scannen ligt de patiënt stil, tijdens de pauze(s) (2 in de 'one-day' protocol, en 1 in de 'two-day' studie) tussen de scans door kan de patiënt de benen strekken.

- Plaatsing van één intraveneuze en één intra-arteriële lijn in de armen; de tracertoediening via de iv-lijn plaatsvindt en de bloedafnames via een van beide lijnen. Voor de tweede dag (in de two-day studie), wordt gestreefd dezelfde iv-toegang te gebruiken voor de iv-lijn; deze toegang kan nl. over de nacht worden behouden, middels een waaknaald.

- Totale bloedafname is 150ml, verspreid over het protocol. Patiënten mogen niet aan deze studie deelnemen als blijkt dat zij anemie hebben. Extra orale vocht wordt aangeboden ter aanvulling van het afgenomen bloed.

- Stralingsdosis is 9.05 mSv; het blijft onder de maximale stralingsbelasting van 10 mSv, die mag worden toegepast in biomedisch onderzoek met ioniserende straling met proefpersonen (IRCP-guidelines).

- Patiënten ondergaan op een ligfiets een lichte inspanningsprotocol van 10 minuten op 40% van hun eerder vastgestelde maximale workload tijdens een perfusie scan.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam
Nederland

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam
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)

Patiënten met nieuw gediagnosticeerde idiopatische PH, NYHA functionele klasse II tot IV, nog niet gestart met PH-medicatie, leeftijd 18 jr en ouder

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

Secundaire PH, anemie (Hb < 8.0), bekend coronaria lijden in voorgeschiedenis, boezemfibrilleren, diabetes mellitus, bekend met een maligniteit, zwangerschap

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-01-2008

Aantal proefpersonen: 20

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-02-2008

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-06-2008

Soort: Amendement

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	NL19143.029.07