

BE-STRONG HCM: Biomarkers, inspanning en MRI ter verkrijging van nieuwe inzichten op het gebied van hypertrofische cardiomyopathie

Gepubliceerd: 09-02-2012 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Het doel van het onderzoek is drievoudig: 1) om uit te zoeken of er vóór inspanning al verhoogde troponine kan worden gemeten in het bloed van een HCM patiënt en of er ná inspanning troponine in het bloed van een HCM patiënt vrijkomt, 2) om de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Myocardaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON35538

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Troponine bij hypertrofische cardiomyopathie en mutatie dragers

Aandoening

- Myocardaandoeningen
- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten

Synoniemen aandoening

een te dikke hartspier op basis van genetische aanleg, Hypertrofische cardiomyopathie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hypertrofische cardiomyopathie, Imaging, Inspanning, Troponine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De proportie pre-klinische mutatie dragers en klinische HCM patiënten met 1) een verhoogde serum troponine beginwaarde boven de afgesproken referentie waarde (de 99ste percentiel) van de gebruikte hoog sensitieve troponine assay, en 2) een stijging van de serum troponine concentratie (meer of gelijk aan 20% ten opzichte van de beginwaarde) na inspanning.

Secundaire uitkomstmaten

Pre-klinische HCM-groep (genotype positief, geen hypertrofie)

- De correlatie tussen troponine (baseline concentratie en de stijging na inspanning) en MRI parameters (zoals myocardiale massa en functie, het aantal segmenten met en het volume (in mL) van LGE, de aanwezigheid van oedeem);
- De correlatie tussen troponine (baseline concentratie en stijging na inspanning) en klinische follow-up (d.w.z. de ontwikkeling van het fenotype met hypertrofie van het hart, met een septumdikte van 13mm of meer)

Klinische HCM groep (genotype positief of negatief, met hypertrofie)

- De correlatie tussen troponine (baseline concentratie, de stijging na inspanning) en MRI parameters (zoals myocardiale massa en functie, het aantal

segmenten met en het volume (in mL) van LGE, de aanwezigheid van oedeem);

-De correlatie tussen troponine (baseline concentratie en de stijging na

inspanning) en: a) dood door alle oorzaken, cardiovasculaire dood, en plotse

dood na twee en vijf jaar follow-up; b) opname in het ziekenhuis voor cardiale

redenen (D.w.z. een nieuwe episode van hartfalen, een ritmestoornis, syncope)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hypertrofische cardiomyopathie (HCM) is de meest voorkomende genetische aandoening, die gekarakteriseerd wordt door een zeer uitgesproken verdikking van de hartspier (hypertrofie) zonder dat een andere aandoening deze hypertrofie kan verklaren. Het klinisch beloop van deze patiënten is zeer wisselend en kan zich uiten in het optreden van plotse dood op jonge leeftijd, hartfalen op latere leeftijd veroorzaken waarbij sprake is van uitgebreide fibrose van het hart, maar ook volledig asymptomatisch blijven tot op oudere leeftijd. De risicostratificatie die tegenwoordig wordt toegepast is niet toereikend om het risico van de individuele HCM patiënt te kunnen inschatten. Daarnaast weten we van mutatie dragers zonder hypertrofie van het hart dat de klinische fase met hypertrofie zich alsnog op latere leeftijd kan ontwikkelen. Van deze groep patiënten is echter niet bekend wanneer de hypertrofie zich aankondigt en bij wie deze zal gaan ontstaan.

Het gebrek aan deze informatie hangt nauw samen met het ontbreken van inzicht in de pathofysiologie van de ziekte. Wel is uit onderzoek gebleken dat bij patiënten met HCM het optreden van een zuurstofgebrek (ischemie) een belangrijke rol speelt bij zowel de progressie van de ziekte als bij de ontwikkeling van klinische eindpunten. Ook is het optreden van ischemie op cellulair niveau mogelijk van belang bij mutatie dragers zonder dat sprake is van hypertrofie noch van obstructief kransslagaderlijden.

Ondanks de belangrijke rol die in de ontwikkeling van ziekte bij HCM patiënten aan ischemie wordt toegeschreven, is de positie van troponine, uitgebreid onderzocht als biomerkstof voor hartschade in het kader van het hartinfarct, bij HCM patiënten nauwelijks tot niet onderzocht.

Derhalve willen we met het huidige onderzoek uitzoeken welke rol de vrijkomst van troponine uit het hart na inspanning speelt in de volgende twee groepen: 1) bij mutatie dragers zonder hypertrofie en 2) bij HCM patiënten met hypertrofie. Het doel is om bij mutatie dragers zonder hypertrofie te onderzoeken of vrijkomst van troponine uit het hart na inspanning misschien een voorspeller is voor het ontstaan van hypertrofie. Bij klinische HCM patiënten wordt onderzocht

of troponine vrijkomst is geassocieerd met progressie van de ziekte en het optreden van klinische eindpunten.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is drievoudig: 1) om uit te zoeken of er vóór inspanning al verhoogde troponine kan worden gemeten in het bloed van een HCM patiënt en of er ná inspanning troponine in het bloed van een HCM patiënt vrijkomt, 2) om de relatie tussen troponine vrijkomst en fenotypische kenmerken van HCM patiënten te bestuderen, 3) om de relatie uit te zoeken tussen vrijkomst van troponine uit het hart als biomerkstof voor hartschade en de ontwikkeling van hypertrofie van de hartspier in mutatie dragers, en klinische eindpunten in HCM patiënten met hypertrofie.

Onderzoeksopzet

Alle geschikte deelnemers met klinische HCM met hypertrofie van het hart en mutatie dragers zonder hypertrofie zullen een MRI, een fiets-inspanningstest en een bloedafname (om serum troponine te meten) ondergaan op baseline. Zes en 24 uur na de inspanningstest wordt nogmaals bloed afgenomen om de serum troponine concentratie in het bloed te bepalen. Troponine vrijkomst zal worden gemeten en een stijging na inspanning zal worden gedefinieerd als een meer of gelijk aan 20% stijging van de troponine concentratie ten opzichte van baseline. Op dag 730 (+ 7 dagen) en op dag 1826 (+ 35 dagen) zal telefonisch de klinische follow-up worden gedaan. Troponine vrijkomst uit het hart zal onder andere worden geassocieerd met de aanwezigheid en uitgebreidheid van fibrose en oedeem in het hart zoals vastgelegd wordt met MRI. Bij de mutatie dragers zal tijdens follow-up worden nagegaan of sprake is geweest van de ontwikkeling van hypertrofie. Bij klinische HCM patiënten worden de klinische eindpunten genoteerd, zoals plotse hartdood en het optreden van hartfalen en ritmestoornissen. De vrijkomst van troponine na inspanning zal worden geanalyseerd in multivariabele analyse waarbij gekeken wordt naar de associatie met bovengenoemde eindpunten.

Inschatting van belasting en risico

In het begin moeten de deelnemers 3 keer een bezoek aan het ziekenhuis brengen. Daarna zullen zij na twee jaar en na 5 jaar opgebeld worden om na te gaan hoe het met ze gaat. De belangrijkste risico's zijn beperkt tot een mogelijk allergische reactie op het contrastmiddel (tussen 0 -1%) dat gegeven wordt bij de MRI, en een zeer lage kans op de ontwikkeling van nefrogene systemische fibrose (zie publicaties 80-82 van het protocol). Deelname wordt veilig geacht wanneer HCM patiënten voldoen aan alle inclusie- en exclusiecriteria. Zo worden alleen deelnemers geïnccludeerd met een goede nierfunctie, hetgeen neerkomt op een glomerulaire filtratie snelheid van meer dan 30mL/min/m². Nefrogene systemische fibrose wordt namelijk vooral beschreven bij patiënten met een

slechte nierfunctie.

Ook het ondergaan van een fietstest is veilig bij een patiënt met HCM mits degene die een ernstige uitstroombaanobstructie hebben worden geëxcludeerd. Dit is dan ook een exclusie criterium voor deelname aan de studie.

Deelname aan dit onderzoek betekent voor de deelnemers dat zij qua tijd en moeite belast zullen worden. Daarvoor worden zij in enige mate financieel gecompenseerd middels een reiskostenvergoeding.

Indirect zullen deelnemers mogelijk ook profijt hebben. Het huidige onderzoek biedt de mogelijkheid om meer inzicht te krijgen in het mechanisme van de ziekte. Hierdoor kunnen mogelijk in de toekomst betere diagnostische middelen, prognostische modellen en behandelingsstrategieën worden ontwikkeld. Dit moet ertoe leiden dat in de toekomst bij deze jonge en actieve populatie meer therapeutische opties ontwikkeld kunnen worden.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Ziekerstraat 12D
6511LH Nijmegen
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Ziekerstraat 12D
6511LH Nijmegen
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 met een echocardiografisch aangetoonde hypertrofische cardiomyopathie vastgelegd volgens de richtlijnen van de ESC;
- Personen met een genmutatie, die geassocieerd is met de ontwikkeling van HCM, zonder de klinische kenmerken van HCM (pre-klinische HCM patiënten);
- Leeftijd ≥ 18 jaar;
- In staat het protocol uit te voeren;
- Geschreven informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Bekend met significant obstructief coronairlijden;
- Patiënten met LVH ten gevolge van ziekten, zoals amyloidose, MELAS, Anderson-Fabry, WPW etc.;
- Hartfalen NYHA klasse III-IV;
- Patiënten bekend met hemodynamische instabiliteit of syncope tijdens inspanning ten gevolge van linkerventrikel uitstroombaan gradiënt of kamerritmestoornissen;
- Patiënten met een PTSMA (percutane transluminale septum myocard ablatie) of Morrow myectomie in de voorgeschiedenis;
- Patiënten die niet in staat zijn een fietstest te volbrengen;
- Een contra-indicatie voor MRI (MRI is niet noodzakelijk voor het onderzoeken van het primaire eindpunt en is daarom slechts een relatief exclusie criterium);
- Recente opname (binnen 30 dagen) in het ziekenhuis voor cardiale redenen (myocardinfarct, hartfalen, hartritmestoornis etc.);
- Ernstige nierinsufficiëntie ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min}$);
- Enige andere aandoening, waarvan de arts verwacht dat deelname aan het onderzoek de patiënt een significant risico op gezondheidsschade oplevert.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	01-05-2012
Aantal proefpersonen:	0
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	NL37776.091.11