

Beoordeling van veranderingen in de microvasculatuur in patiënten met angina pectoris zonder significant coronairlijden

Gepubliceerd: 29-12-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

In de huidige studie willen we de perfusie capaciteit (met MRI) en sublinguale glycocalyx dimensies beoordelen bij a) patiënten met bewezen coronairlijden en b) patiënten met verdenking op microvasculair lijden. Daarnaast willen wij de glycocalyx...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Kransslagaderaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON37954

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Verstoring van glycocalyx bij patiënten met microvasculaire angina pectoris

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen
- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

Atherosclerose; aderverkalking

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Coronairlijden, Glycocalyx, Magnetic resonance imaging, Perfusie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- MR perfusie imaging gedurende rust en adenosine infusie.
- OPS camerametingen van de sublingual microcirculatie om de glycocalyx dimensies en barrière functie voor en na NTG toediening te beoordelen.

Secundaire uitkomstmaten

n.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Atherosclerose is tegenwoordig de voornaamste oorzaak voor mortaliteit en morbiditeit in de Westerse wereld, met aandoeningen zoals hart- en herseninfarcten, nierfalen en perifere vaatlijden. Er wordt aangenomen dat atherosclerose een chronische inflammatoire reactie van de vaatwand is, als gevolg van beschadiging van het endotheel. De precieze oorzaak van deze beschadiging is niet bekend, maar een aantal factoren zoals hyperlipedemie, hypertensie, roken, en toxinen spelen mogelijk een rol in het ontstaan van atherosclerose. De vaatwandbeschadiging initieert namelijk een toegenomen migratie van leukocyten en lipiden naar de intima, waardoor de chronische inflammatie, endotheel dysfunctie en uiteindelijk atherosclerose geïnduceerd wordt.

Wanneer atherosclerose leidt tot een ernstige obstructie van de kransslagaders kan er ischemie van het myocard en bijbehorende klachten van pijn op de borst ontstaan. Een aanzienlijke hoeveelheid patiënten met deze klachten van pijn op de borst tijdens inspanning heeft echter geen relevante stenose van de coronairarteriën. Naar schatting betreft dit 10-20% van de patiënten met typische angina pectoris. Daarnaast hebben recente studies aangetoond dat het dotteren van een milde coronair stenose niet resulteert in een verbetering van het klinische beloop. De klachten van pijn op de borst zouden bij deze patiënten daarom gerelateerd kunnen zijn aan microvasculaire dysfunctie in het

hart.

Magnetische Resonantie (MR) perfusie

MR perfusie imaging is een non-invasieve methode om de myocardiale perfusie te kwantificeren. Door toediening van medicamenteuze stress (door middel van adenosine infusie) kunnen perfusiedefecten worden afgebeeld bij patiënten met hemodynamisch significante vernauwingen in de kransslagaders. Een ernstig vernauwd vat is immers in rust al maximaal gedilateerd om voldoende perfusie voor achterliggend weefsel te leveren en het gebrek aan perfusiereserve tijdens vasodilatatoire stimulatie met adenosine leidt dan tot perfusiedefecten op de MR perfusiescan. Panting et al. beschreven subendocardiale hypoperfusie bij MR stress perfusie imaging bij patiënten met typische angina pectoris maar geen significante stenosen. Dit resultaat suggereert dat microvasculaire dysfunctie kan leiden tot myocardial ischemie en bijbehorende klachten van pijn op de borst bij patiënten zonder significant coronairlijden op coronair angiografie.

Non-invasieve glycocalyx metingen

De endotheliale glycocalyx is een $\sim 0.5\mu\text{m}$ dikke, gehydrateerde laag van proteoglycanen, glycosaminoglycanen en geassocieerde plasma eiwitten die het scheidingsvlak vormt tussen het stromende bloed en het endotheel. De glycocalyx speelt een cruciale rol in de organisatie van de microvasculaire homeostase.

Degradatie van de glycocalyx in de microvasculatuur resulteert in een verminderde shear-stress afhankelijke NO-productie door het endotheel, adhesie van leukocyten en trombocyten aan het endotheel, en een verhoogde permeabiliteit van de vaatwand voor water en eiwitten. Wij hebben de hypothese dat degradatie van de glycocalyx de onderliggende oorzaak is van microvasculair lijden in een aantal patiënten met pijn op de borst en dat het meten van de glycocalyx dikte en barriere functie nuttig kan zijn in de diagnostiek bij deze patiënten.

Een betrekkelijk nieuwe, minimaal invasieve manier om de lokale glycoalyx dimensies in de microcirculatie te beoordelen, is orthogonal polarization spectral (OPS) ofwel sidestream dark field (SDF) imaging van de sublinguale circulatie. Deze methode is reeds gevalideerd. Eerder verzamelde data met deze techniek laat zien dat verlies van de glycocalyx geassocieerd is met een verminderde toename in bloedvolume in de microcirculatie tijdens toediening van vaatverwijders zoals NTG. Het achterliggende mechanisme hiervoor is dat onder normale omstandigheden de glycocalyx niet toegankelijk is voor het stromende bloed maar ten gevolge van NTG deze barriere functie tijdelijk verminderd is om capillaire perfusie en uitwisseling te faciliteren. In het geval van een kapotte glycocalyx is dit effect van NTG verslechterd. Het is dus, naast de metingen in rust, essentieel om de verandering van de glycocalyx na NTG toediening te beoordelen.

Doel van het onderzoek

In de huidige studie willen we de perfusie capaciteit (met MRI) en sublinguale glycocalyx dimensies beoordelen bij a) patiënten met bewezen coronairlijden en

b) patiënten met verdenking op microvasculair lijden. Daarnaast willen wij de glycocalyx metingen van deze twee patiëntengroepen vergelijken met de sublinguale glycocalyx dimensies van gezonde controles. Aangezien een afname van de glycocalyx gezien wordt bij mensen met een verhoogd risico op cardiovasculair lijden, lijkt dit een geschikte vroege marker voor microvasculaire dysfunctie. Daarom hebben wij de hypothese dat patiënten met angina pectoris maar geen significante stenosen in de kransslagaders zowel perfusiedefecten op de MR perfusie scan zullen hebben, alsook afwijkende glycocalyx dimensies. Om deze hypothese te toetsen, willen we niet alleen de resultaten van MR perfusiemetingen en sublinguale SDF glycocalyx metingen van deze twee groepen patiënten met elkaar vergelijken, maar ook afzetten tegen de resultaten van de glycocalyx metingen in gezonde proefpersonen.

Klinische relevantie en toekomstige ontwikkelingen

Een aanzienlijke groep patiënten lijdt aan angina pectoris zonder dat dit verklaard kan worden door obstructie van de kransslagaders (zij hebben geen significant obstructief coronairlijden bij coronairangiografie). Bij deze patiënten is het van belang om te onderzoeken of de angina pectoris veroorzaakt wordt door coronair microvasculair lijden. De huidige standaard diagnostische testen voor coronairlijden, zoals invasieve en non-invasieve coronair angiografie, zijn echter niet in staat coronair microvasculair lijden aan te tonen. Daardoor blijft een grote groep patiënten (met angina pectoris, een positief inspannings ECG maar zonder significant coronairlijden op coronair angiografie) ongediagnosticeerd en krijgen zij geen optimale behandeling voor hun klachten. MR imaging heeft de mogelijkheid om myocardiale perfusie te kwantificeren en mogelijk zelfs myocardiale ischemie, veroorzaakt door microvasculair lijden, op te sporen. Deze non-invasieve imaging techniek kan potentieel de patiënten met coronair microvasculair lijden diagnosticeren en het effect van nieuwe therapeutische strategieën evalueren. Daarnaast zullen wij MR perfusie resultaten correleren aan sublinguale glycocalyx metingen. Aangezien glycocalyx veranderingen een vroege marker lijken voor microvasculaire dysfunctie, verwachten wij dat klinische sublinguale glycocalyx metingen in de toekomst voldoende zullen zijn om individuen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van angina pectoris te diagnosticeren. Bovendien heeft voorgaand proefdieronderzoek aangetoond dat het mogelijk is om medicamenteus 1) de glycocalyx te beschermen tegen vrije radicalen, 2) de glycocalyx te beschermen tegen proteolytische enzymen en 3) de productie van de glycocalyx te stimuleren. Een recente studie rapporteerde dat met diabetes geassocieerde verstoring van de glycocalyx en verhoogde vasculaire gedeeltelijk hersteld kan worden met toediening van sulodexide. Deze ontwikkelingen kunnen op den duur leiden tot nieuwe screeningsmethoden voor patiënten met angina pectoris zonder significant coronairlijden en therapeutische opties voor patiënten met (micro)vasculair lijden.

Doel 1:

a) Resultaten vergelijken van MR perfusie imaging tijdens rust en adenosine infusie bij a) patiënten met bewezen coronairlijden en b) patiënten met angina

pectoris maar zonder significant coronairlijden (en dus een verdenking op microvasculair lijden).

b) Onderzoeken of patiënten met angina pectoris maar zonder significant coronairlijden perfusiedefecten op MR perfusie imaging laten zien.

Doel 2:

a) De glycocalyx dimensies beoordelen door middel van sublinguale OPS metingen voor en na sublinguale NTG toediening bij a) patiënten met bewezen coronairlijden, b) patiënten met angina pectoris maar zonder significant coronairlijden (verdenking op microvasculair lijden), en c) gezonde proefpersonen.

b) De resultaten van de MRI perfusie scan correleren met de sublinguale OPS metingen in a) patiënten met bewezen coronairlijden, b) patiënten met angina pectoris maar zonder significant coronairlijden (verdenking op microvasculair lijden)

c) De resultaten van de glycocalyx dimensies in rust en na toediening van NTG in a) patiënten met bewezen coronairlijden, b) patiënten met angina pectoris maar zonder significant coronairlijden (verdenking op microvasculair lijden), en c) gezonde proefpersonen vergelijken.

Onderzoeksopzet

Dit is een observationeel case control studie. De onderzoeken kunnen in willekeurige volgorde uitgevoerd worden:

- De OPS glycocalyx metingen (ongeveer 30 minuten) zullen in alle drie de studiegroepen uitgevoerd worden.

OPS camerameting van de sublinguale microcirculatie

Sublinguale toediening van NTG (1 spray dosering)

Tweede OPS camerameting van de sublinguale microcirculatie

- De MRI perfusie scan (ongeveer 60 minuten) zal alleen uitgevoerd worden bij de twee patiëntengroepen.

Vorbereidingen

MR imaging (ongeveer 40 minuten)

Afsluiting van het onderzoek

Inschatting van belasting en risico

Een MRI perfusiescan is standaard, veilig onderzoek binnen de cardiologische diagnostiek. De perfusie van het hart bij patiënten met én zonder vaatlijden kan door dit onderzoek gedetailleerd in kaart gebracht kan worden, hetgeen kan bijdragen aan een beter behandelplan voor de patiënt.

De vaatwandmetingen met de camera onder de tong zijn eveneens veilig, pijnloos en weinig belastend voor de proefpersonen. De proefpersonen zullen vanaf 12 uur 's nachts voorafgaand aan het onderzoek nuchter moeten blijven.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyeplein 25
6229 HX Maastricht
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyeplein 25
6229 HX Maastricht
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)

Algemeen:

Proefpersonen die willen deelnemen aan de studie moeten ouder dan 18 jaar zijn en in staat om informed consent te geven.; Patiënten met coronairlijden

Deze patiënten behoren coronairlijden te hebben, gedefinieerd als $\geq 50\%$ diameter stenose bij coronair angiografie. ; Patiënten met verdenking op microvasculair lijden

Deze patiënten behoren een positieve inspannings-ECG test te hebben, maar geen significant coronairlijden op hun coronair angiografie. ; De maximumtermijn dat de coronairangiografie

voor de inclusie mag hebben plaatsgevonden is 1 jaar. Binnen is het redelijkerwijs te verwachten dat de status van de coronairen niet beduidend is veranderd als de klachten van pijn op de borst niet veranderd zijn.;Gezonde proefpersonen:
Deze proefpersonen mogen geen klachten van pijn op de borst hebben en mogen geen myocard infarct of revascularisatie in de voorgeschiedenis hebben.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten:;Algemeen:

- Leeftijd <18 jaar
- Niet in staat om informed consent te geven;Overige cardiale pathologie:
- Atriumfibrilleren.
- Instabiele angina pectoris (aanhoudend angina pectoris CCS klasse IV ondanks medicatie).
- Cardiogene shock.
- Hartfalen (NYHA class $\geq$ III).;Contra-indicatie voor adenosine infusie:
- AV-blok (2e of 3e graads).
- Ernstig astma.
- COPD Gold IV.;Algemene contra-indicaties voor MR onderzoek:
- Metalen implanten die niet MR veilig zijn (b.v. vaatclip, neuro-stimulator, cochlear implantaat).
- Pacemaker of ICD.
- Claustrofobie.
- Lichaamsgewicht >130 kg.

Contra indicatie voor MR contrastmiddel:

- Nierfalen (GFR $\leq$ 30 mL/min) / chronische nierfunctiestoornissen stadium 4 & 5. ;Gezonde controles:;Algemeen:
- Leeftijd <18 jaar
- Niet in staat om informed consent te geven;Aanwijzingen voor coronairlijden:
- Angina pectoris (pijn op de borst).
- $\geq$ 50% diameter coronairstenose, geobjectiveerd door coronairangiografie of computed tomographic (CT)-angiografie.
- Doorgemaakt myocard infarct.
- Coronaire revascularisatie (percutane coronaire interventie (PCI) of bypass-operatie) in de voorgeschiedenis.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-02-2011
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-12-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC 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

NL33245.068.10