

De drukbelaste rechterventrikel: een deformatie-imaging studie

Gepubliceerd: 01-04-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

1. Het beschrijven en vergelijken van RV myocardiale structuur, het contractiepatroon van de RV en functionele capaciteit van (A) PH patienten, (B) patienten met aangeboren hartafwijkingen resulterend in een drukbelaste RV en (C) gezonde controles....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hartaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON38071

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RV-DEF

Aandoening

- Hartaandoeningen, congenitaal
- Longvaataandoeningen

Synoniemen aandoening

aangeboren hartafwijking, drukbelaste rechterhartkamer, pulmonale hypertensie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: ICIN (onderdeel KNAW)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CHD, drukbelast, PAH, rechterventrikel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Studieparameters:

- Eerste studiedoel:

- o Echocardiografische karakteristieken van RV deformatie, strain en strain rate, en volumetrische data.
- o Deformatie patroon van de RV gekarakteriseerd met MR tagging. Volumetrische data verkregen met MRI.
- o Functionale parameters verkegen met inspanningstest; VO₂ max, anaerobe drempel, Ve/VCO₂ and non-invasieve cardiac output meting; slagvolume and dP/dt.
- o Gadolinium 'delayed enhancement' om de fibrose te kwantificeren; spectroscopy van het septum op MRI.
- o Longperfusie data van MRI scan, metingen: tijd tot piek enhancement in de longen, gemiddelde pulmonale transitie tijd (s), longperfusie uitgedrukt in mL/min/unit tissue

- Tweede studiedoel:

- o Standaard 2D&3D echocardiographic parameters en 2D&3D speckle tracking (strain en strain rate).
- o Inspanningstest met bovenstaande parameters

- Derde studiedoel:

- o RV strain waarden verkregen met zowel 3D speckle tracking als MR tagging
- o RV volumes en EF verkregen met Ventripoint systeem

- Vierde studiedoel:

o Strain waardes verkregen met 3D speckle tracking echocardiografie in gezonde vrijwilligers.

Eindpunten (voor het prognostische deel van de studie):

- Klinische achteruitgang: mortaliteit (alle oorzaken), nonelectieve

ziekenhuisopname voor PH en ziekteprogressie gedefinieerd als een vermindering van 15% van de 6MWT (bevestigd in 2 studies binnen 2 weken van elkaar) met daarbij achteruitgang van functionele klasse.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Mortaliteit

- RV falen (klinisch)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patienten met pulmonale hypertensie (PH) hebben een slechte prognose, met een 3-jaarsoverleving in de huidige tijd van slechts 58.2-72.1%. De belangrijkste reden voor overlijden is het falen van de chronisch drukbelaste rechterventrikel (RV). bij patienten met een chronische drukbelasting van het rechterventrikel door een aangeboren hartafwijking (CHD), treedt RV falen veel later op, over het algemeen pas in de 3de tot 5de decade van het leven (afhankelijk van de onderliggende afwijking). Blijkbaar is het vermogen van de rechterventrikel, om zich aan te passen aan verhoogde afterload, minder in personen die jarenlang een normale afterload hebben gekend dan in patienten die nooit een lage afterload hebben gekend. Een logische verklaring voor dit verschil zou zijn dat er een structureel verschillende opbouw is van de myocardwand, welke resulteert in een ander contractiepatroon en een verminderd uithoudingsvermogen bij hoge afterload. Een tweede verklaring kan een verschil in metabole respons van het myocard of verschil in ventilatoire capaciteit in de verschillende patient groepen.

Beeldvormingsstudies en anatomische studies hebben laten zien dat het RV

contractiepatroon veranderd in reactie op verhoogde afterload, van een longitudinale naar een meer circumferentiele contractie, en hebben laten zien dat de myocardwand structuur anders is in RV hypertrofie bij tetralogie van fallot (ToF) patienten. Of dit het geval is bij alle patienten met drukbelaste rechterhartkamer, door ofwel PAH ofwel CHD, is niet bekend. Door gebruik te maken van nieuwe beeldvormingstechnieken, driedimensionele speckle tracking, MR tagging, spectroscopie en longperfusie hopen wij de verschillen in myocardiale wandstructuur, RV contractiepatroon, in longperfusie en energetische eigenschappen (aan de hand van de lipiden content van het hart) van het hart te kunnen beschrijven. De beeldvormingstechnieken reflecteren de werking van het hart in rust, de cardiale functie in rust correleert echter lang niet altijd met de cardiale functie bij inspanning. Het is belangrijk de functie van het hart bij inspanning in kaart te brengen. Daarom zullen ook alle patienten gevraagd worden een inspanningstest te ondergaan. Al deze informatie kan nieuwe aangrijpingspunten leveren voor behandeling van PH en meer inzicht geven in het aanpassingsvermogen en de ontwikkeling van de rechterkamer.

Ten tweede hebben veel studies geprobeerd om goede voorspellers voor (snelle) achteruitgang bij PH patienten te vinden. Hemodynamische data hebben hier waarde aangetoond, maar moeten invasief verkregen worden. Noninvasieve markers voor achteruitgang zijn schaars en zijn late markers voor achteruitgang (veelal geven deze markers de eerste tekenen van RV falen aan). Er zijn slechts enkele echocardiografische parameters geïdentificeerd, namelijk: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE), geïndexeerd rechteratrium oppervlakte en pericardeffusie. Tot dusverre zijn er echter geen non-invasieve, vroege predictoren voor klinische achteruitgang van PH, bekend. Deformatie imaging (3D speckle tracking) zou RV dysfunctie mogelijk eerder en sensitiever kunnen opsporen dan de bovenstaande methoden. Daarnaast zijn veel parameters die verkregen worden met cardiopulmonale inspanningstesten al prognostisch gebleken voor patienten met aangeboren hartafwijkingen en hartfalen. Een recent review haalde aan dat bij PH onderzoek op dit gebied nog gewenst is. Naast echo zal daarom gekeken worden naar de prognostische waarde van cardiopulmonale inspanningstesten. Alle PAH patienten zullen daarom gevolgd worden gedurende 2 jaar waarbij 'clinical worsening' als eindpunt zal dienen.

Ten derde is 3D speckle tracking van de rechterventrikel een nieuwe techniek, die nog niet gevalideerd is in grote patientengroepen en waarvoor tot op heden nog geen referentiewaarden bestaan. Daarom willen we deze nieuwe techniek valideren met MR tagging als referentie en kijken naar de reproduceerbaarheid van deze techniek. Daarnaast zal Ventripoint -een systeem dat 2D echocardiografie en een 3D magnetisch veld gebruikt om uit de 2D beelden een 3D reconstructie te maken van de RV- gevalideerd worden tegen de MRI resultaten, bij deze verschillende groepen patienten met RV belasting.

Doel van het onderzoek

1. Het beschrijven en vergelijken van RV myocardiale structuur, het contractiepatroon van de RV en functionele capaciteit van (A) PH patienten, (B) patienten met aangeboren hartafwijkingen resulterend in een drukbelaste RV en

- (C) gezonde controles. Om meer begrip te krijgen van de werking en aanpassing van de rechterventrikel en het ziektebeloop in de verschillende patientgroepen.
2. De prognostische waarde bekijken van nieuwe echocardiografische parameters, met een nadruk op 3D deformatie imaging, en van inspanninggebonden parameters (verkregen met cardiopulmonale inspanningstest) voor het voorspellen van klinische achteruitgang bij PAH patienten.
 3. 3D speckle tracking van de RV valideren met MR tagging als referentiemethode, in gezonde controles en in patienten met RV dysfunctie en de reproduceerbaarheid van deze techniek onderzoeken.
 4. Referentiewaardes bepalen voor de 3D speckle tracking van de RV.

Onderzoeksopzet

Observationele studie, gedeeltelijk cross sectioneel (patienten met aangeboren hartafwijkingen en gezonde controles) en gedeeltelijk follow-up (PAH patienten).

Inschatting van belasting en risico

Aan toediening gadolinium contrast zit een klein risico verbonden, zie ook E9, er ontstaan daarbij zelden ernstige bijwerkingen ($<1/10.000$). De inspanningstest is in onze patientenpopulatie niet geevalueerd op adverse events, echter het behoort tot de standaard follow up en in een hartfalen populatie traden slechts 2 serious adverse events op (non letaal). Het risico van de test is dus zeer gering.

Voor alle patienten geldt dat de belasting met name gerelateerd is aan de tijd die men door deelname kwijt is. Voor gezonde controles (vrijwilligers) houdt dit ongeveer 2 uur in; 15-30 minuten voor kort lichamelijk onderzoek, anamnese en ECG, 45 minuten voor de echo en eveneens 60 minuten voor MRI. Voor patienten met aangeboren hartafwijkingen betekent dit eveneens eenmalige tijdsbelasting van ongeveer 2.5 uur (excl reistijd), waarbij echo, MRI met daarbij eenmalig bloedafname en inspanningsonderzoek zullen plaatsvinden. Overigens zullen echo, MRI en inspanningsonderzoek normaal ook als onderdeel van reguliere poliklinische controle plaatsvinden en zullen dus in het patientdossier geplaatst worden. De PH patienten zullen een grotere tijdsbelasting hebben dan van de reguliere controle, die bestaat uit 1x 2.5 uur, waarbij dezelfde onderzoeken zullen plaatsvinden als bij CHD patienten, en na 6 maanden 1 uur (alleen echo en inspanningstest). Een MRI zal alleen bij de eerste 51 patienten met PH plaatsvinden.

Geen van de deelnemers zal direct persoonlijk voordeel hebben bij deelname aan deze studie. De resultaten zullen met name van belang zijn voor de medische wetenschap, om het aanpassingsvermogen van de rechterhart helft en de verschillende ziekteprocessen te begrijpen. Daarnaast is de informatie belangrijk om nieuwe aangrijpingspunten voor therapie te vinden bij pulmonale hypertensie patienten. Verder kan het vinden van nieuwe prognostische parameters helpen bij beslissingen (tav therapie/diagnostiek) in de individuele

patient. Ten derde zal het van belang zijn om de klinische toepasbaarheid van een nieuwe echotechniek, 3D-speckle tracking, te onderzoeken. Hoewel er geen directe voordelen voor deelnemende patienten zijn, is het onderzoek van dusdanig belang dat wij denken dat, bij het ontbreken van risico's, deelname gerechtvaardigd is.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht
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)

18 jaar en ouder
PAH groep 1 of inoperabele CTEPH
simpele ccTGA, TGA na Mustard of Senning, RVOTO/PS
Gezonde controles

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Klinisch onstabiel/achteruitgang op punt inclusie
Voor gezonde controles: afwijkingen bij lichamelijk onderzoek, ECG of echocardiografie,
topsport beoefening.
wilsonbekwaam of geen schriftelijke toestemming tot deelname

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-08-2011
Aantal proefpersonen:	270
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2011

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	NL34856.041.11