

De relatie tussen ontsteking, immuniteit en circulerende cellen bij de ontwikkeling van atherosclerose bij jonge volwassenen: een MRI studie

Gepubliceerd: 04-02-2014 Laatste bijgewerkt: 19-03-2025

Het hoofddoel van dit project is het beoordelen van de relatie tussen klassieke risicofactoren (inclusief leefstijlfactoren), plasma markers, markers van geactiveerde circulerende cellen en de atherosclerotische last (op basis van MRI beelden: aorta...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40481

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AMBITYON STUDIE

Aandoening

- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

atherosclerose, slagaderverkalking, vaatverkalking

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: atherosclerose, biomarkers, ontsteking, relatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire eindpunten zijn (a) de aanwezigheid van (baseline) en (b) de mate van verandering (na 3 jaar) in atherosclerose in de thoracale en abdominale aorta aangetoond met behulp van MRI scan beelden en eerder genoemde biomarkers

De biomarkers betreffen de volgende:

- biomarkers van circulerende cellen
- plasma biomarkers van systemische inflammatie (inclusief microdeeltjes)

De bevindingen op MRI betreffen de volgende:

- aortawand dikte en -volume
- aanwezigheid en aantal aorta atherosclerotische plaques in de aorta (lumen protrusie van >1 mm in radiale dikte)
- mate van aorta atherosclerose (uitgedrukt als % van geaffecteerde aorta als fractie van de totale aorta die is afgebeeld)

Secundaire uitkomstmaten

Andere studieparameters die van belang zijn voor deze studie zijn de volgende: demografische karakteristieken, risicofactoren en potentiële confounders:

- linker ventrikel functie (LVF)
- aorta polsgolfsnelheid

- leeftijd
- geslacht
- etniciteit
- medische voorgeschiedenis
- medicatiegebruik
- leefstijlfactoren (roken, alcohol gebruik, eetgewoonten, dieet, sociaal

economische status (inkomen en opleidingsniveau) antropometrie (BMI, taille
omvang, bloeddruk, lipiden- en glucosegehalte)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Atherosclerose is een chronische en inflammatoire aandoening die detecteerbare veranderingen in de arteriewanden veroorzaakt voordat klinische symptomen in eindorganen zichtbaar worden. Atherosclerose beschadigt alle vaatbedden, inclusief de coronairen, carotiden, aorta en perifere arterien en kan al jaren sluimerend aanwezig zijn voordat symptomen zich voordoen. Hoewel bekend is dat klassieke risicofactoren zoals leeftijd, geslacht, hypertensie, cholesterolgehalte, roken en diabetes mellitus betrokken zijn bij het ontstaan en de progressie van atherosclerose, dekken zij niet de gehele lading wat betreft de klinische manifestatie van atherosclerose later in het leven (daarbij zijn nog meer factoren betrokken). Er is sprake van een diagnostisch dilemma: er zijn (asymptomatische) individuen met (snel progressieve) atherosclerose die echter niet uitsluitend geïdentificeerd kunnen worden enkel en alleen op basis van traditionele risicofactoren. Daarentegen zijn er ook individuen bij wie traditionele risicofactoren wel aanwezig zijn maar die toch geen atherosclerose hebben of atherosclerose die slechts langzaam progressief is.

Gezien de lange, latente, asymptomatische periode waarin atherosclerose zich ontwikkelt en gezien de zeer effectieve en preventieve therapieën die beschikbaar zijn, is het duidelijk dat er een noodzaak is om markers te identificeren die de aanwezigheid- en progressie van atherosclerose in individuen betrouwbaar kunnen aantonen. De meest recente richtlijn van 'The American College of Cardiology / American Heart Association (ACC/AHA)' betreffende de beoordeling van het cardiovasculaire risico in asymptomatische

volwassenen (gepubliceerd in november 2010) erkent dit probleem en stelt: "het probleem is immens, maar de preventieve mogelijkheden zijn groot".

Daarnaast is een bijkomend probleem dat de associatie tussen traditionele risicofactoren en klinische symptomatologie van atherosclerotische ziekte alleen is vastgesteld bij personen ouder dan 40 jaar. Tevens stelt de ACC/AHA richtlijn dat er wereldwijd maar zeer weinig studies het tienjarige cardiovasculaire risico bij jonge volwassenen beschrijven.

De relevantie van deze studie ligt dan ook in de verheldering van de relatie tussen de eerdergenoemde markers en de aanwezigheid van vroege atherosclerose. De jonge volwassene is een relevant studie subject omdat het potentieel gewin in kwaliteit van leven (QUALY) door middel van leefstijlveranderingen en farmacologische interventies bij deze groep het grootst is (dus leidt tot het grootste gewin in kwaliteit van leven (QUALY)). Bovendien zijn jonge volwassenen meer vatbaar voor leefstijlveranderingen dan de oudere mens. De inzichten verworven met deze studie kunnen de deuren openen voor preventieve behandelingen bij jonge mensen die het hoogste risico lopen op het ontwikkelen van klinisch manifeste atherosclerose. Inzicht in welke biomarkers het best de aanwezigheid- en (versnelde) progressie van atherosclerose bij jonge mensen aantonen, zorgt zo voor een kosteneffectief gebruik van de beperkte financiële middelen om strategieën te ontwikkelen voor de preventie van toekomstige cardiovasculaire ziektelast.

Met andere woorden, de resultaten van deze studie kunnen leiden tot de ontwikkeling van verbeterde methoden om individuen die het hoogste risico lopen op het ontwikkelen van atherosclerose te identificeren. Op deze individuen kunnen dan de meest intensieve preventieve maatregelen toegepast worden. Dit lijkt een meer (kosteneffectieve) benadering te zijn dan het toepassen van preventieve maatregelen bij individuen die risico lopen op het ontwikkelen van atherosclerose enkel gebaseerd op traditionele risicofactoren.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van dit project is het beoordelen van de relatie tussen klassieke risicofactoren (inclusief leefstijlfactoren), plasma markers, markers van geactiveerde circulerende cellen en de atherosclerotische last (op basis van MRI beelden: aorta vaatwand dikte en aanwezigheid van plaques) in de ontwikkeling van atherosclerose bij jonge volwassenen teneinde de factoren die de aanwezigheid van klinisch manifeste atherosclerose later in het leven te kunnen verklaren.

De 4 doelen van het onderzoek zijn:

1. beoordelen welke markers van circulerende cellen gerelateerd zijn aan de aanwezigheid en progressie van atherosclerose bij jonge volwassenen
2. beoordelen welke plasma markers van systemische inflammatie (inclusief

microdeeltjes) gerelateerd zijn aan de aanwezigheid en progressie van atherosclerose bij jonge volwassenen

3. beoordelen welke plasma markers van systemische inflammatie en markers van circulerende cellen het beste jonge volwassen individuen kunnen identificeren die het grootste risico lopen op het ontwikkelen van klinisch manifeste atherosclerose later in het leven (dus naast klassieke risicofactoren en leefstijlfactoren).

4. beoordelen welke factoren in de loop van de tijd veranderingen veroorzaken in plasmamarkers van systemische inflammatie en markers van circulerende cellen bij jonge volwassenen.

De eventuele aanwezigheid van atherosclerose wordt gemeten middels MRI scan (aorta vaatwand dikte en aanwezigheid van plaques).

Onderzoekopzet

Er is sprake van een prospectieve, monocenter, cohortstudie. Deze studie bestaat uit een samenwerkingsverband tussen de afdelingen Experimentele cardiologie, het Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde en de afdeling Radiologie van het UMC Utrecht, te Nederland. De participanten zullen voorafgaand aan de studieprocedures een informed consent tekenen. Zij zullen worden geïncludeerd en onderzocht aan het begin van het onderzoek. Vervolgens zullen zij 3 jaar na het eerste onderzoek opnieuw onderzocht worden. In totaal zullen 520 patienten worden geïncludeerd.

Er is reeds toestemming verkregen van het Julius Huisartsen Netwerk (JHN) om het Utrecht Health Project (zie ook het kopje onderzoekspopulatie) te gebruiken als frame waaruit we de participanten hopen te selecteren. Als de participanten wensen deel te nemen, zullen zij in het kader van het onderzoek 2 maal het UMC Utrecht bezoeken. Eenmaal aan het begin van het onderzoek en nogmaals 3 jaar daarna. Voorafgaand aan het onderzoek zullen zij geschreven informed consent geven. Tijdens het bezoek, dat 2 uur zal duren, zullen zij vervolgens lichamelijk onderzoek ondergaan, zal bloed afgenomen worden en zullen zij een MRI scan met contrast ondergaan. Daarna zullen zij thuis een vragenlijst toegestuurd krijgen die zij dienen in te vullen.

Inschatting van belasting en risico

De risico's verbonden aan deze studie zijn minimaal. Het infuus, de bloedafname, het toedienen van contrast en MR beeldvorming zijn procedures die veilig en onschuldig zijn, zonder (lange termijn) bijwerkingen. Bijwerkingen, zoals bijvoorbeeld een allergische reactie, treden zeer zelden op. De meest voorkomende bijwerkingen van Gadovist contrast zijn hoofdpijn, misselijkheid, een warm gevoel en lokale reacties op de plaats van injectie (zwellen en pijn). Als een bijwerking optreedt, is deze gemakkelijk en goed te behandelen. Het gezondheidsrisico is daarom minimaal. Bovendien is Gadovist een veilige en

onschuldige contrastvloei­stof die rou­ti­ne­ma­tig ge­bruikt wordt in de regu­liere pa­tien­ten­zorg. Het on­der­zoek brengt dus in po­ten­tie geen schade toe aan de par­ti­ci­pant. Bo­ven­dien be­staat de stu­die­po­pu­la­tie uit een al be­staand co­hort van jonge, ge­zonde men­sen bij wie het zeer on­waarschijn­lijk is dat bij­wer­kingen of re­ac­ties zullen op­tre­den. Daarnaast heeft deze stu­die po­ten­tie om enor­me voor­de­len te heb­ben, zowel voor de par­ti­ci­panten als voor de co­lec­tie­ve po­pu­la­tie. Deze stu­die heeft de am­bitie om de car­dio­vas­cu­laire ziektelast ver­min­de­ren. Een in­no­va­tief ele­ment van dit voor­stel is de be­oor­de­ling van de aan­we­zig­heid en uit­ge­breid­heid van atherosclerose bij jonge men­sen, in­clu­sief veran­de­ringen in de loop der tijd. Dit is een ge­bied dat nog maar we­inig data kent. Dit pro­ject kan meer in­zicht ver­schaf­fen in de ont­wik­ke­ling van atherosclerose (en de de­ter­mi­nanten daar­van) bij jonge men­sen. Daarnaast kan deze stu­die mo­ge­lijk­heden bie­den om spec­i­fieke mark­ers te vin­den die in­di­vi­duen iden­ti­fi­ce­ren die het hoogste ri­sico lo­pen op het ont­wik­ke­len van klinisch ma­ni­feste atherosclerose. Te­vens kun­nen in­ter­ven­ties worden ge­e­valueerd die ge­richt zijn op deze marker. Ook de mo­ge­lijk­heden die MRI be­eld­vor­ming bie­dt om de pro­gres­sie van atherosclerose te be­stud­eren en te­vens de re­spo­ns op (non)far­ma­co­logische in­ter­ven­ties. De jonge vol­wassene is een re­levant stu­die sub­ject omdat het po­ten­tieel ge­win in kwaliteit van le­ven (QUALY) door vroe­ge in­ter­ven­tiestrategieën (lee­fstijl­veran­de­ringen en far­ma­co­logische in­ter­ven­ties) het groot­ste is in deze lee­ftijdscategorie. Bo­ven­dien zijn jonge vol­wassenen vat­baarder voor leef­stijl­veran­de­ringen in ver­ge­lij­king tot hun ou­dere mede­mens. De in­zichten ver­kre­gen met deze stu­die kun­nen de deuren openen voor pre­ven­tie­ve be­han­de­lingen bij jonge pa­tien­ten die het hoogste ri­sico lo­pen op het ont­wik­ke­len van klinisch ma­ni­feste atherosclerose later in het le­ven. In­zicht in welke bi­omark­ers het beste aan­we­zig­heid en (ver­snelde) pro­gres­sie van atherosclerose aan­to­nen bij jonge vol­wassenen kan lei­den tot een ko­steneffectief ge­bruik van de be­perkte fi­nan­ciele mid­de­len om strategieën te ont­wik­ke­len die toekom­stige car­dio­vas­cu­laire ziekten voorkomt. Dit lijkt op den duur een meer ko­steneffectieve be­na­dering te zijn dan het toepassen van pre­ven­tie­ve strategieën enkel en al­leen op basis van tra­di­ti­onele ri­sicofactoren.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100

Utrecht 3584 CX

NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
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)

- cardiovasculair gezonde participanten (geen voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte of cardiovasculaire preventieve medicatie)
- tussen 25 en 35 jaar oud
- in staat zijn en bereid zijn informed consent (toestemming) te geven en ondertekenen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- personen met claustrofobie
- personen met een allergische reactie op contrastvloeistof in de voorgeschiedenis
- personen met geïmplanteerde elektronische toestellen (pacemaker, interne cardioversie defibrillator, cochleaire implantaten, zenuw- en botstimulatoren)
- personen met ferromagnetische clips in hersenen, ogen of longen
- personen met een bekende verminderde nierfunctie (GFR < 60 ml/min)
- zwangere vrouwen
- personen die niet geïnformeerd willen worden over een afwijkende uitslag

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 23-04-2014

Aantal proefpersonen: 520

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-02-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-05-2014

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

ID: 25569

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL44603.041.13
OMON	NL-OMON27711
OMON	NL-OMON25569