

COBRA3 Aangeboren hartafwijkingen: het overbruggen van de kloof tussen groei, rijping, regeneratie, adaptatie, laat functieverlies en veroudering.

Gepubliceerd: 16-02-2015 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

De doelen van het onderzoek zijn:1. Inzicht te krijgen in de mechanismes waardoor AHA invloed hebben op groei, vernieuwing en homeostase van het hart, in het bijzonder van de rechterhartkamer2. Verbetering te bereiken in het identificeren van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41820

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De kracht van het kinderhart.

Aandoening

- Hartaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

aangeboren hartafwijkingen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Nederlandse Hartstichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Aangeboren hartafwijkingen, Hartfalen, Hartritmestoornissen, Regeneratie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Rechterkamer en/of linkerkamer c.q. univentriculair eind-systolisch volume, geïndexeerd naar lichaamsoppervlak (patienten > 7 jaar oud)
2. Maximale zuurstofopname, gerelateerd aan leeftijd, geslacht en lichaamsgewicht (in kinderen > 5 jaar en volwassenen) (niet in groep 2 PAH patiënten)

Secundaire uitkomstmaten

- a. Maximale belasting tijdens inspanning (patienten > 5 jaar oud) (in VSD met PAH, Fallot en Fontan patiënten) / loopafstand in 6 minuten (PAH patienten).
Parameters gerelateerd aan leeftijd, gewicht en geslacht.
- b. Rechterkamer en/of linkerkamer c.q. univentriculaire ejectiefractie.
- c. Regionale rechterkamer en/of linkerkamer c.q. univentriculaire strain / strain rate
- d. NT-pro-BNP spiegels in bloed

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Aangeboren hartafwijkingen (AHA) zijn de meest voorkomende aangeboren afwijking. Van alle levend geboren en heeft 0,8 % een AHA. Na invasieve behandeling overleven veel patiënten met een AHA vele jaren met relatief weinig problemen, ondanks abnormale belasting-condities van het hart. Echter, ongeveer de helft van alle patiënten die de volwassen leeftijd bereiken met een AHA overlijdt relatief jong aan hartfalen, hartritmestoornissen of de gevolgen van

pulmonale hypertensie, vooral bij AHA die de rechterkamer extra belasten. De grote morbiditeit en mortaliteit in deze populatie heeft geleid tot een nieuw gezondheidsprobleem. Op dit moment zijn er ongeveer 4 miljoen patiënten met een AHA in Noord-Amerika en Europa.

Op dit moment wordt vooruitgang in de behandeling en de verbetering van de vooruitzichten van AHA patiënten belemmerd door 1) ons gebrek aan inzicht in de invloed van AHA op postnatale groei, functie en homeostase van het hart, 2) de beperkte mogelijkheden om in een vroeg stadium patiënten met een verhoogd ziekterisico te identificeren en 3) ontbreken van gerichte behandelingen die hartfalen van AHA kunnen helpen voorkomen of herstellen.

Het is bekend dat het hart van kinderen snel groeit, zich ontwikkelt en van vorm en afmeting verandert en dat het hartcellen kan vernieuwen. Onze hypothese is dat deze eigenschappen een belangrijke rol spelen in het handhaven van de homeostase in de hartspier van kinderen die een AHA hebben en abnormale belasting-condities van het hart, waardoor verslechtering van het de hartfunctie wordt afgewend.

Doel van het onderzoek

De doelen van het onderzoek zijn:

1. Inzicht te krijgen in de mechanismes waardoor AHA invloed hebben op groei, vernieuwing en homeostase van het hart, in het bijzonder van de rechterhartkamer
2. Verbetering te bereiken in het identificeren van patiënten met AHA die een risico lopen op verslechtering van de hartfunctie
3. Een context te ontwikkelen waarin behandeling waarin behandeling ontwikkeld kunnen worden om hartfalen bij patiënten met AHA te voorkomen of te herstellen.

Onderzoeksopzet

Prospectief en *cross-sectional* patiëntgebonden onderzoek

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers aan de studie ondergaan dezelfde medische onderzoeken als patiënten die niet aan het onderzoek deelnemen, inclusief dobutamine stress MRI (tetralogie van Fallot en Fontan patienten). Alleen de chirurgische myocardiobioten worden strikt uit wetenschappelijk oogpunt gedaan. Ten behoeve van dit onderzoek zullen deze medische onderzoeken geclusterd worden en worden herhaald na een interventie (chirurgie, hartkatheterisatie of verandering van medicatie). Alle onderzoeken vinden op 1 dag plaats tenzij de deelnemer er de voorkeur aan geeft om de onderzoeken te splitsen in 2 dagen. De totale tijdsbesteding voor deze onderzoeken is 2,5 uur per keer. Belasting en risico's zijn identiek aan die van reguliere klinische follow-up.

Tijdens de normale vervolgccontroles zullen tijdens ieder bezoek bloedafnames

plaatsvinden in relatie tot dit onderzoek. De hoeveelheid bloed die afgenomen wordt en de afnamewijze zijn in overeenstemming met lokale biobank protocollen voor studie specifieke biobanking.

Alleen bij die patiënten waarbij er een klinische indicatie bestaat voor chirurgie, zullen myocard monsters (i.h.a. restmateriaal van klinisch geïndiceerde excisie, behalve bij ASD II patiënten) genomen worden uit het operatiegebied. Bij patiënten met een ASDII zal het biopt uit de rechterkamer genomen worden, alleen bij patiënten van > 8 kg lichaamsgewicht. Ook bij patiënten met een univentriculair hart en met een VSD met PAH zal er een biopt uit de rechterkamer of dominante ventrikel worden genomen indien er geen restweefsel is, alleen bij patiënten van > 8 kg.

Bloed en myocardmonsters zullen in de biobanken van de deelnemende ziekenhuizen worden opgeslagen voor later gebruik in het kader van dit project. Er is groepsgebondenheid omdat de studie niet in volwassenen met dezelfde ziektes kan worden uitgevoerd, aangezien groei en groei gerelateerde myocard vernieuwing en homeostase niet bestudeerd kunnen worden in proefpersonen die niet meer groeien.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

dr. Molewaterplein 60
Rotterdam 3015 GJ
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

dr. Molewaterplein 60
Rotterdam 3015 GJ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Prospectieve studie en tevens transversale studie met patienten.

In totaal zullen we 400 patienten includeren, waarbij 1 van de volgende diagnoses gesteld is:

- tetralogie van Fallot (ToF),

- atrium septum defect (ASD II),

- univentriculair hart

- pulmonale arteriele hypertensie (PAH). ;Deze patienten zullen geselecteerd worden uit 2 groepen of patienten:;1) Patienten waarbij recent een indicatie gesteld is voor een interventie aan het hart

a. met een recent gestelde diagnose, voldoende aan de inclusie criteria; dit zullen voornamelijk zuigelingen en jonge kinderen zijn die geplanned zijn voor hartchirurgische correctie / palliatie of hartkatheterisatie.

(streefaantal: 100 patienten (uit de 4 diagnostische categorien)).

b. met een recent gestelde re-indicatie voor re-interventie/

(streefaantal 100 patientens (uit de 4 diagnostische categorien)). ;2) Patienten die al eerder behandeld zijn, op middellange tot lange termijn na de ingreep

a. zij die eerder hebben deelgenomen aan onderzoeksprojecten (METCNUMMERS!) (Dutch Heart Foundation (DHF) 2006B026 (ToF)/ DHF 2008B026 (ToF)/ WAKF 2007 (ToF)/ DHF 2008B095 (Fontan) / PhDLUMC2009 (ToF, Fontan, ASD) and pulmonary hypertension research UMCG).

b. extra patienten met dezelfde diagnoses, indien nodig om een goed aantal patienten te kunnen includeren

Streefaantal: 200 patienten in categorie 2a and 2b (4 diagnostische categorien)). ;Bij patienten uit groep 1 zullen veranderingen in de uitkomstmaten voor en na een interventie (chirurgie, katherinterventie, behandeling met medicijnen) gemeten worden.

Bij patienten uit groep 2 zullen de uitkomstmaten eenmaal bepaald worden en zoveel mogelijk worden vergeleken met beschikbare metingen uit eerder onderzoek.;De groepen met verschillende aangeboren hartafwijkingen zullen gematched worden op leeftijd. Hierdoor wordt het mogelijk factoren (in bloed en hartspierweefsel) te identificeren die te maken hebben met het onderhouden van de homeostase in het myocard in samenhang met het type diagnose, het type en de mate van abnormale belasting van de kamers na een ingreep, de klinische toestand en de leeftijd van een patient. ;Ad groep 1: deze patienten zullen op verschillende tijdstippen worden onderzocht:

- Voorafgaand aan een behandeling
- Op vastgestelde tijdstippen tot ongeveer 1 jaar na de ingreep (niet langer vanwege beperkingen in de tijd, die samenhangen met het format van de subsidieverlening voor dit onderzoek).

Ad 2: In categorie 2a zijn van ongeveer 400 patienten met een diagnose van ToF, ASD II, Fontan of PAH, die minsten 1 jaar geleden behandeld zijn, beschikbaar, al voor het huidige onderzoek zeer relevante gegevens beschikbaar. Deze gegevens betreffen de medische voorgeschiedenis en huidige klinische toestand, ECG, echocardiografische metingen van regionale en globale hartkamerfunctie (opgenomen m.b.v. *TDi* en *speckle tracking* technieken), inspanningstesten en met MRI gemeten rechter- en linkerkamermetingen, wandmassa en ejectiefractie en bloedmonsters.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

patienten met een geestelijke ontwikkelingsachterstand
 patienten die een contra-indicatie hebben voor inspanningstesten
 patienten die een contra-indicatie hebben voor MRI

Onderzoeksofzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 02-10-2015

Aantal proefpersonen: 400

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-02-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-02-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	NL48188.078.14