

HCMR - Nieuwe voorspellers van uitkomst bij hypertrofische cardiomyopathie.

Gepubliceerd: 10-09-2014 Laatste bijgewerkt: 19-04-2025

Primair: Inzicht krijgen in de relatie tussen nieuwe risicomarkers (op basis van wat volgt) en klinische uitkomst. Secundair: Een score te ontwikkelen op basis van het voorspellend model dat kan worden gebruikt om het risico van een patiënt te...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41965

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HCMR (2222/0003)

Aandoening

- Myocardaandoeningen

Synoniemen aandoening

verdikking van de hartspier, vergroting van het hart

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: University of Oxford

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Department of Health and Human Services; National Institutes of Health

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hypertrofische cardiomyopathie (hartspierziekte), Risicofactoren, Voorspellend model

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomsten

Met behulp van verkennende dataminingmethoden demografische en klinische variabelen en nieuwe variabelen op het gebied van cardiale magnetische resonantie, genetische informatie en biomarkers bepalen die verband houden met de uitkomsten.

Risicomarkers

1. CMR voor meting van hartvolumes, massa, functie en fibrose
2. Genotypering
3. Serum biomarkers van fibrose
4. Klinische risicofactoren

Klinische uitkomst

Primair

1. Het samengestelde eindpunt van hartdood door plotse hartdood (sudden cardiac death; SCD) en congestief hartfalen (CHF)
2. Afgebroken SCD, waaronder geschikte activering van intracardiale defibrillator (ICD)
3. Noodzaak van harttransplantatie

Secundair

1. Mortaliteit door welke oorzaak ook
2. Ventriculaire tachyritmie
3. Ziekenhuisopname voor hartfalen
4. Atriumfibrillatie
5. Beroerte

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomsten

Met behulp van de demografische, klinische en genetische metingen en de metingen van beeldvorming en biomarkers, plus eventuele interacties, geïdentificeerd in de boomanalyse, zal er een Cox proportional hazards regressie worden gebruikt om een voorspellend model te ontwikkelen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hoewel de meeste patiënten met hypertrofische cardiomyopathie (HCM) asymptomatisch blijven, is de prognose slecht bij een subgroep van getroffen personen, bij wie we een plotse hartdood (Sudden Cardiac Death; SCD) of de ontwikkeling van hartfalen (HF) zien. De huidige klinische methoden om het risico op deze ongewenste voorvallen te evalueren en een therapie te selecteren zijn beperkt. De momenteel aanvaarde risicofactoren voor SCD als indicatie voor primaire preventie met implanteerbare cardioverter defibrillatoren (ICD) zijn onder andere: (1) familieanamnese van HCM-gerelateerde SCD, (2) onverklaarde recente syncope, (3) ernstige linkerventrikelhypertrofie (LVH) (dikte ≥ 30 mm), (4) meerdere bursts van non-sustained ventrikeltachycardie op een ambulant elektrocardiogram en (5) hypotensie of verzwakte bloeddrukrespons bij inspanning.¹ Dit zijn echter niet alle risicofactoren, aangezien er nog steeds voorvallen van plotselinge dood optreden bij klinisch geïdentificeerde patiënten met 0 of 1 risicofactor, die momenteel worden beschouwd als patiënten met een laag risico.² Plaatsing van een ICD voor primaire preventie op basis van deze 5 risicofactoren werd in verband gebracht met 17% gevallen van

geschikte therapie over een periode van 5 jaar en 27% ongepaste shocks en 20% complicaties.² We moeten de huidige klinische risicostratificatie dus verbeteren om de morbiditeit en de levenslange kosten van de behandeling te verlagen. De momenteel gebruikte risicofactoren zijn bovendien geen weerspiegeling van belangrijke onderliggende pathofysiologische processen zoals myocardfibrose. Fibrose en vervangende littekenvorming vanwege ischemie van kleine bloedvaten zijn belangrijke kenmerken van HCM en dragen bij aan de ontwikkeling van HF (door diastolische disfunctie of remodeling van het linkerventrikel en systolische disfunctie) en vormen een risico op SCD. Daarom zullen in dit onderzoek potentiële doelgroepen worden bepaald voor therapeutische interventie met bestaande of nieuwe farmacotherapie. Dit zal leiden tot nieuwe benaderingen om het onderliggende abnormale substraat dat verantwoordelijk is voor SCD en HF te wijzigen. Dienovereenkomstig is in een recent rapport van een NIH-werkgroep over onderzoek naar HCM³ specifiek aanbevolen om een prospectief onderzoek van de natuurlijke voorgeschiedenis uit te voeren teneinde dergelijke risicomarkers te bepalen.

Doel van het onderzoek

Primair:

Inzicht krijgen in de relatie tussen nieuwe risicomarkers (op basis van wat volgt) en klinische uitkomst.

Secundair:

Een score te ontwikkelen op basis van het voorspellend model dat kan worden gebruikt om het risico van een patiënt te evalueren op basis van diens combinatie van risicofactoren.

Onderzoeksopzet

Dit is een internationale multicentrisch, observationeel, prospectief onderzoek van patiënten met in onderzoekscentra in het Verenigd Koninkrijk, Italië, Nederland en Duitsland waarbij klinisch gediagnosticeerde HCM, patiënten worden uitgenodigd voor één onderzoeksvisite en daarna follow up hebben door jaarlijks telefonisch contact. Tijdens de onderzoeksvistie zullen gegevens over onderzocht bij de baseline met verzameling van demografische gegevens, klinische risicofactoren, nieuwe markers afkomstig van CMR, genotypering en serum biomarkers van collageenturnover en myocardschade worden , ingeschrevenverzameld. Inschrijving vindt plaats gedurende een periode van 2 jaar en jaarlijks telefonisch follow up gedurende 3-5 jaar gevolgd (gemiddeld 4 jaar), met een jaarlijkse telefonische follow-up gedurende ten minste 10 jaar met een jaarlijkse telefonische follow-up.

Inschatting van belasting en risico

Risico's

1. Bloedafname en plaatsing van i.v. lijn:

Het risico van plaatsing van een i.v. lijn en bloedafname zijn blauwe plekken, bloeding en lokale infectie. Een vagale reactie en flauwvallen door een van de procedures komen zeer zelden voor (<1%).

2. CMR:

CMR is een veilige en niet-invasieve techniek zonder bekende risico's indien onder adequaat toezicht uitgevoerd. Bij CMR wordt geen ioniserende straling (röntgenstraling) gebruikt. Potentiële deelnemers met ferromagnetische voorwerpen in hun lichaam of met geïmplanteerde hulpmiddelen die schade kunnen oplopen door de magneet van de CMR-scanner worden uitgesloten. Alle deelnemers die de ruimte van de scanner binnenkomen worden gecontroleerd op dergelijke voorwerpen. De locatie is volledig uitgerust voor reanimatie (met inbegrip van defibrillatie) voor het onwaarschijnlijke geval dat er een medische noodsituatie ontstaat tijdens de scanprocedure.

De meeste mensen ervaren geen ongemak in een MRI-omgeving, maar de besloten ruimte in een scanner kan potentieel ongemakkelijk voelen, vooral voor wat oudere deelnemers. Het ongemak van het lange stilliggen zal worden beperkt door de patiënt comfortabele kussens te geven en hem/haar in een gemakkelijke houding te leggen. Mensen met een voorgeschiedenis van ernstige claustrofobie zouden worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek. De deelnemers krijgen de gelegenheid om de scanner te zien voor de start van het onderzoek. Alle deelnemers zouden bij de eerste scan zorgvuldig worden begeleid en mogen desgewenst in elk stadium vertrekken. Eenmaal in de scanner zouden de deelnemers direct kunnen aangeven als ze willen stoppen met de procedure door in een peertje te knijpen dat ze vasthouden, of door dat mondeling te vragen. Aangezien de MRI-scanner lawaaiig is, kunnen de deelnemers oordopjes en/of een hoofdtelefoon krijgen om het lawaai te beperken en de communicatie tussen hen en de onderzoekers te vergemakkelijken.

3. Gadolinium:

Gadolinium contrastmiddel wordt op grote schaal gebruikt voor klinische indicaties bij CMR en is veilig. In enkele gevallen kan het lichte hoofdpijn, uitslag en zeer zelden (< 1 op de 1000) een meer ernstige allergische reactie veroorzaken. Deze bijwerkingen zijn omkeerbaar bij het stopzetten van de infusie. Bij mensen met een verminderde nierfunctie kan het middel echter leiden tot een zeldzame aandoening, nefrogene systemische fibrose (NSF) genaamd; daarom mogen, overeenkomstig de richtlijnen van de afdeling en op basis van de richtlijnen van de Food and Drug Administration, alle onderzoeksdeelnemers met een geschatte glomerulusfiltratiesnelheid (eGFR) < 30 ml/min (nierziekte stadium 3-5) geen gadolinium krijgen. Voor dit onderzoek worden alle potentiële deelnemers met een eGFR < 30 ml/min niet gerecruteerd. Als er geen testresultaat is voor creatinine van de laatste 30 dagen of als de onderzoekers het klinische besluit nemen dat er een nieuw testresultaat voor creatinine nodig is, zal vóór de scan een bloedtest worden gedaan om de nierfunctie te controleren. De deelnemer krijgt geen gadolinium voordat dit resultaat beschikbaar is. In het informatieblad krijgen de deelnemers hier uitleg over.

Voordelen

Voor de deelnemers zou dit onderzoek tijd kosten; het zou geen rechtstreeks voordeel opleveren voor de deelnemers zelf.

Contactpersonen

Publiek

University of Oxford

Prof Stefan Neubauer, Headley Way NA
Oxford OX3 9DU
GB

Wetenschappelijk

University of Oxford

Prof Stefan Neubauer, Headley Way NA
Oxford OX3 9DU
GB

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Man of vrouw, 18-65 jaar
- Bestaande diagnose van HCM, gedefinieerd als onverklaarde LVH, gedefinieerd als een willekeurig segment ≥ 15 mm dikte
- Ondertekend toestemmingsformulier

- In staat (naar de mening van de onderzoeker) en bereid om te voldoen aan alle eisen van het onderzoek

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Hypertensie die naar het oordeel van de onderzoeker niet onder controle is
- Atriumfibrillatie wat ten tijde van de inschrijving niet onder controle is
- Angiografisch gedocumenteerde coronaire stenose van > 50%
- Eerdere septale myectomie of septale alcoholablatie
- Eerder myocardiinfarct
- Aanhoudende ventriculaire aritmie
- Diabetes met eindorgaanschade
- Chronische nierziekte stadium IV/V (eGFR < 30 ml/min)
- Geen MRI-scan kunnen doorstaan (ernstige claustrofobie, niet plat kunnen liggen)
- Contra-indicaties voor CMR-beeldvorming (implanteerbare hulpmiddelen of andere metalen implantaten, clips voor craniaal aneurysma, vreemde metalen voorwerpen in het oog, overgevoeligheid voor gadolinium)
- Vrouwelijke deelnemer die zwanger is of borstvoeding geeft
- Maligne aandoening of andere ernstige aandoening die naar verwachting de levensduur beperkt tot < 5 jaar
- Een andere belangrijke ziekte of aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, invloed zou kunnen hebben op het vermogen van de deelnemer om mee te doen aan het onderzoek.
- Betrokkenheid bij andere onderzoeken die vermoedelijk de resulterende onderzoeksgegevens of de gezondheid van de deelnemer beïnvloeden
- Eerdere inclusie in de studie van 5 eerstegraads leden van de familie
- Niet in staat zijn om toestemming na voorlichting te geven

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland
Status: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 30-12-2014
Aantal proefpersonen: 140
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-09-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-01-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-05-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-03-2025
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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
ClinicalTrials.gov	NCT01915615
CCMO	NL50098.056.14