

Exploratief onderzoek naar het effect van tijdelijk stoppen van PPI (Proton Pump Inhibitor) gebruik, ter vermindering van de maagwand uptake van 99mTc Sestamibi bij een myocardperfusiescintigrafie

Gepubliceerd: 27-06-2016 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Doelstelling Zie achtergrond van het onderzoek. 4.1 De hoofdvraag Wat is het effect van tijdelijk stoppen van PPI gebruik op de maagwand uptake van Tc99m Sestamibi bij een myocardperfusiescan? 4.2 Deelvragen:- Wat is de relatieve maagwanduptake bij een...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Myocardaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42879

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Invloed van tijdelijk stoppen van PPI bij een myocardperfusiescintigrafie.

Aandoening

- Myocardaandoeningen
- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

hartfunctieonderzoek, myocardperfusiescintigrafie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Rijnstate Ziekenhuis

Overige ondersteuning: niet van toepassing

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 99mTc Sestamibi, Maagwand, Myocardperfusiescintigrafie, Proton Pump Inhibitor

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

9.1 Kwantitatieve dataverzameling

Van elke deelnemer wordt het geslacht, leeftijd, lengte, gewicht, BMI en de borstomvang genoteerd. De borstomvang wordt voorafgaand het eerste onderzoek gemeten. Gemeten wordt, horizontaal om het lichaam over de grootste delen van de borst in centimeters (cm). De borstomvang kan van invloed zijn op de detector - orgaan afstand. Afwijkingen in de beeldkwaliteit en metingen kunnen hierdoor verklaard worden. De kwantitatieve dataverzameling wordt uitgevoerd door middel van ROI*s te plaatsen. ROI*s worden door de projectuitvoerder geplaatst op planaire beelden van het hart en maagwand ROI*s met een grootte van 6 pixels worden met behulp van de reconstructie computer, op de beelden van de ruwe data geplaatst. Om de hoofdvraag te beantwoorden moet de verhouding tussen maagwanduptake en myocarduptake worden bepaald. Om de maagwand, inferiorwand en het gehele myocard optimaal te kunnen beoordelen worden in de niet attenuatie gecorrigeerde beelden, ROI*s getekend. Specifiek op het links anterior oblique (LAO), slice 17 en de anterior opname, slice 33. Slice 17 en slice 33 zijn beelden waarop de maagwand het best te kwantificeren is (21). Op

slice 17 en 33 wordt om het gehele hart eveneens een ROI getekend. Als de maagwand een hogere uptake dan de inferiorwand vertoont, worden de counts per pixel in de inferiorwand gemiddeld, waardoor de werkelijke uptake van de inferiorwand kan verschillen met de werkelijkheid. Door een ROI in de inferiorwand te tekenen kan nauwkeuriger nagegaan worden of het stoppen van PPI's, invloed heeft op de uptake van de inferiorwand. Er worden twee ratio's berekend:

- Gehele myocard * Maagwand ratio
- Inferior wand van het myocard * Maagwand ratio

Vanuit de slice 17 en 33 worden, het hele hart-maagwandratio en inferiorwand-maagwandratio berekend. Van deze twee richtingen wordt een gemiddelde waarde per ROI berekend (21). De uitkomst is weergegeven in counts per pixel. Om de uitkomst in counts per pixel om te zetten in relatieve activiteit moet een berekening worden uitgevoerd. Ten eerste wordt de actuele toegediende activiteit van het radiofarmacon bepaald. De toegediende activiteit wordt weergegeven op het aanvraagformulier van het onderzoek. Indien het onderzoek niet wordt uitgevoerd op het afgesproken tijdstip moet voor het verval in tijd een activiteits-berekening worden uitgevoerd.

Met de vervalformule wordt de actuele dosis berekend worden: $A_t = A_0 \times 0,5^{(t / HVT)}$

A_t = activiteit in MBq bij start acquisitie

A_0 = activiteit in MBq op calibratietijd (vermeld op sticker aanvraagformulier)

t = tijdverschil in uren tussen de calibratietijd en start acquisitie

HVT = de halveringstijd van ^{99m}Tc (6,0 uur) (43).

Door de uitkomst van de berekende dosis te delen door het lichaamsgewicht van de deelnemer en counts per pixel wordt de relatieve uptake in MBq/kg per counts/pixel bepaald. De relatieve uptake toont de aanwezige relatieve uptake in de maagwand, inferiorwand of het gehele myocard aan.

De verzamelde data wordt door de projectuitvoerder verwerkt in het gevalideerde data management research manager systeem (DMRM) V 5.12.1.0. van het Rijnstate ziekenhuis. Voor eventuele publicatie is dataverwerking in een gevalideerde databank vereist. Vervolgens wordt de data uit DMRM geëxporteerd en geïmporteerd in IBM statistical package for the social sciences (SPSS) versie 23.0. Met SPSS wordt getoetst dit kan met het DMRM niet.

9.2 Visuele dataverzameling

De myocard beelden worden door twee nucleair geneeskundigen beoordeeld aan de hand van een korte vragenlijst. Met behulp van de vragenlijst komt de visuele beoordeling tot stand. Na de post-processing worden patiënten in het PACS systeem in een aparte map, door de computer automatisch geanonimiseerd. Op deze geanonimiseerde data vindt de visuele beoordeling plaats. De projectuitvoerder vult de toegekende anonieme namen op de vragenlijst wordt ingevuld. Doordat de beoordelende nucleair geneeskundigen niet weten welke deelnemers, PPI's gecontinueerd of afgebouwd hebben mogen zij beschouwd worden als blind external readers. De vragenlijst in bijlage 5 heeft als doel om de beoordeelbaarheid van de inferiorwand van het myocard vast te stellen. Een ander doel van de

vragenlijst is te onderzoeken of re-acquisitie nodig is.

De antwoorden op de vragenlijsten worden door de projectuitvoerder verwerkt in DMRM en SPSS.

9.4 Randomisatie en blinding

Het blinderen van deelnemers voor de nucleair geneeskundige heeft als voordeel dat de nucleair geneeskundige als blind external readers beoordelen. Dit verhoogt de betrouwbaarheid van het onderzoek. Patiënten worden in willekeurige volgorde door de onderzoeker aan de nucleair geneeskundige voorgelegd ter beoordeling.

Tijdens deze studie wordt alleen gedeblindeerd in noodgevallen. Een deblinderingsverzoek kan door de hoofdonderzoeker worden gedaan, alleen in geval van: Medische of veiligheidsredenen.

9.5 Onderzoek onderbreken of stoppen

Patiënten kunnen ten alle tijden van de studie afzien zonder consequenties of verklaringen af te leggen. De hoofdonderzoeker kan patiënten na inclusie toch excluderen om dringende medische redenen.

Secundaire uitkomstmaten

10. KWANTITATIEVE EN VISUELE DATA ANALYSE

De resultaten van de kwalitatieve metingen en de visuele beoordelingen van de deelnemers in I.G. 1 worden

vergeleken met de resultaten van de kwalitatieve metingen en de visuele beoordelingen van de deelnemers in I.G. 2. Een zelfde vergelijking wordt toegepast bij I.G. 1 ten op zichte van C.G. 3. De uitkomstmaat is het aantonen of verschil in maagwanduptake aanwezig is wanneer PPI gebruik, gestaakt of gecontinueerd wordt. De uitkomstmaat heeft als eenheid de relatieve uptake uitgedrukt in MBq/kg per counts per pixel voor de kwalitatieve meting. De uitkomstmaat voor de visuele beoordeling is of re-acquisitie nodig is.

De normale verdeling wordt door middel van histogrammen beoordeeld. Bij een normale verdeling van de kwantitatieve resultaten worden de interventiegroepen met elkaar vergeleken en getoetst met de ongepaarde t-toets. Wanneer de verdeling niet normaal is biedt de Mann-Whitney-U toets een alternatief. Bij alle statistische analyses wordt een $p < 0.05$ als statistisch significant beschouwd.

Met een p-waarde kan worden aangetoond of een verschil bestaat in het staken of continueren van PPI's waarbij de resultaten niet op toeval berusten indien $p < 0.05$ is.

Bij de visuele data wordt middels histogrammen beoordeeld op een normale data verdeling. Om samenhang of onafhankelijkheid van de subjectieve beeldkwaliteit aan te tonen, wordt er getoetst met de Chi-kwadraat toets. De antwoorden van de nucleair geneeskundigen worden getoetst om een statistisch significant verschil aan te tonen. De uitkomst van de Chi kwadraat (χ^2) toets is een absoluut getal. Met de Chi-kwadraat toets wordt aangetoond of gekozen waardes op toeval berusten of dat een verschil daadwerkelijk bestaat. Met de intraclass correlatiecoëfficiënt (ICC) toets, wordt getoetst in hoeverre de nucleair

geneeskundigen overeenkomen met beoordelen. De ICC waarden liggen tussen de 0 en 1, waarbij 1 een maximale overeenkomst weergeeft. Een ICC waarde van 0,7 of hoger wordt als voldoende overeenkomst beschouwd.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In 2014 stierven in Nederland 5308 patiënten aan een hartinfarct (1). De sterfteverhouding ligt bij 55% man en 45% vrouw (1). Door atherosclerose in de coronair arteriën, verminderd de doorbloeding van het hart (2). Een totale afsluiting van de coronairarterie kan uiteindelijk leiden tot een infarct (3*8). Een gevolg van een perfusiestoornis is ischemie; zuurstoftekort van de achterliggende myocardcellen (8). Des te eerder perfusiestoornissen gediagnosticeerd worden des te lager de mortaliteit, en des te hoger de levensverwachting is (9). In de nucleaire geneeskunde wordt met behulp van een myocardperfusiescintigrafie (MPS), perfusiestoornissen gediagnosticeerd.

Het MPS brengt het myocard in beeld, middels de myocard SPECT techniek (3*8,10). Het doel van SPECT is het creëren van doorsneden en 3-D beelden van verdeling van het toegediende radiofarmacon op basis van een reeks statische opnamen rondom de patiënt genomen (11,12). Tijdens het onderzoek worden opnamen uit meerdere richtingen gemaakt met de gamma camera welke rondom de patiënt draait. (11). Naast de beelden die tot stand zijn gekomen door middel van de myocard SPECT techniek kan met behulp van een aanvullend CT onderzoek een verzwakkingscorrectie (attenuatiecorrectie) voor de myocard SPECT techniek uitgevoerd worden (13). Het doel van de verzwakkingscorrectie is te corrigeren voor afstand tussen de organen en de detector om zo een reële uptake van radioactieve middel weer te geven. Hierdoor wordt de sensitiviteit en specificiteit hoger en kunnen perfusiestoornissen beter gevisualiseerd worden (13,14). Het myocardperfusieonderzoek heeft een diagnostische waarde, met een sensitiviteit tussen de 77% en 95%, en specificiteit tussen de 78% en 83% is haalbaar (6,7,10,15*17).

De MPS bestaat uit een inspanning en rust onderzoek. Om een infarct of ischemie te diagnosticeren worden de beelden van het inspanning en rust onderzoek met elkaar vergeleken (11). Een infarct kenmerkt zich indien de afwijking bij het inspanningsonderzoek en rustonderzoek zichtbaar is (11). Een ischemie kenmerkt zich indien de afwijking bij inspanningsonderzoek zichtbaar is maar bij rust niet (11). Voor een MPS wordt een radionuclide Technetium 99metastabiel (99mTc) aan een orgaan specifieke tracer Sestamibi gekoppeld. Een radionuclide dat gekoppeld is aan een tracer wordt radiofarmacon genoemd (11). Voor het

inspanningsonderzoek is maximale inspanning nodig voor een maximale uptake van het radiofarmacon. Bij maximale inspanning worden afwijkingen zo optimaal mogelijk in beeld gebracht. Met behulp van een fietsproef of medicamenteuze toediening met de middelen adenosine of regadenoson, wordt de maximale inspanning van het myocard bereikt. Tot op heden is geen verschil in diagnostische waarde aangetoond, indien van adenosine of regadenoson gebruikt wordt gemaakt. (18*20). Ongeveer 1,2-1,5% van de toegediende dosis ^{99m}Tc-Sestamibi wordt opgenomen door het myocard (11).

Niet al het radiofarmacon ^{99m}Tc Sestamibi wordt in het myocard opgenomen, daarnaast is ook opname (uptake) van radiofarmacon in andere delen van het lichaam aanwezig. Dit heet extracardiale uptake en is vaak zichtbaar in organen onder het diafragma als de lever, duodenum, galblaas, darmen en maag (21*27). Extracardiale uptake kan strooistraling (scatter) en overlap veroorzaken, en de uptake in het myocard veranderen. (21,24,25,27*32). Extracardiale uptake kan bijdragen aan een vertekening van de verdeling van het radiofarmacon, voornamelijk in de inferiorwand van het myocard (22,23,26,27,33,34). Hierdoor wordt het beoordelen van de inferiorwand lastiger. Het kan lijken of de inferiorwand perfusiestoornissen vertoont, terwijl de werkelijke situatie zich anders voordoet (33,34). Een te hoge extracardiale uptake kan leiden tot een slechte beoordeling van de inferieure wand, waardoor re-acquisitie noodzakelijk is (21*23,34).

Bij een vermindering van de extracardiale uptake, kan de inferiorwand beter beoordeeld worden. Het drinken van melk en water zijn van invloed om de storende extracardiale uptake te verminderen (16*18,20*22,24,26-29). Melk bevordert de peristaltiek van de darmen en stimuleert de lever tot uitscheiding van radiofarmaca. Water vermindert activiteit in de maag, doordat het maagzuur wordt verdund (21,23,25,26,31). De reductie van extracardiale uptake door melk en water, is onvoldoende om het myocard goed te kunnen beoordelen. Uit eerdere onderzoeken blijkt, dat het nemen van maagbeschermende medicijnen ook wel proton pump inhibitors (PPI*s) genoemd, leidt tot een verhoogde uptake van het radiofarmacon in de maagwand (22,25,29,31). Patiënten die leiden aan onder andere zuurbranden, maagproblematiek ondervinden, dyspepsie hebben, of pijnbestrijding-middelen gebruiken komen in aanmerking om proton pump inhibitors te gebruiken. PPI gebruik vermindert het maagzuur (36,37). Patiënten kunnen PPI*s chronisch (>90 dagen) of preventief (<90 dagen) gebruiken (38).

Het chronisch gebruik van pijn bestrijdende middelen, de zogenoemde non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), heeft het chronisch gebruik van PPI*s veelal tot gevolg (36*38). Chronische PPI gebruikers worden uitgesloten omdat risico*s op refluxklachten, ontstekingen, zuurbranden en bijwerkingen groter zijn als deze groep patiënten stopt met het gebruiken van PPI*s (37,38). Patiënten die preventief PPI*s gebruiken lopen minder risico*s op complicaties, omdat de PPI ter preventie wordt gebruikt. (37,38). Wanneer PPI gebruikers direct stoppen, treden vaak refluxklachten, ontstekingen en zuurbranden op (36,38). Dit zou deelname aan het onderzoek beperken. Wanneer PPI*s met een

afbouwschema worden gestopt, treden reflux en zuurbranden klachten minder snel op (36). Of het tijdelijk stoppen van PPI*s ook leidt tot een betere MPS beoordeling, is op dit moment nog onbekend.

Uit eerder onderzoek is gebleken dat, het gebruik van PPI van invloed is op de maagwanduptake (29,31) Beide onderzoeken tonen aan, indien patiënten PPI gebruiken, dit een verhoogde maagwanduptake tot gevolg heeft. Het Rijnstate ziekenhuis te Arnhem wil graag onderzoek verrichten naar het effect op de maagwanduptake bij een MPS, als PPI gebruik wordt gestopt bij patiënten die preventief PPI*s gebruiken. Een valide beoordeling leidt tot minder re-acquisities en waarschijnlijk een verbetering van patiëntzorg. In dit onderzoek wordt de vraag beantwoord: Wat is het effect van tijdelijk stoppen van PPI gebruik op de maagwand uptake van 99m Tc Sestamibi bij een myocardperfusiescintigrafie?

Doel van het onderzoek

Doelstelling

Zie achtergrond van het onderzoek.

4.1 De hoofdvraag

Wat is het effect van tijdelijk stoppen van PPI gebruik op de maagwand uptake van Tc99m Sestamibi bij een myocardperfusiescan?

4.2 Deelvragen:

- Wat is de relatieve maagwanduptake bij een myocardperfusiescintigrafie Tc99m Sestamibi bij inspanning danwel rustonderzoeken, bij patiënten die gestopt zijn met het nemen van PPI*s, in vergelijking met patiënten die continueren met PPI*s?
- Op welke wijze kan het stoppen van PPI*s van invloed zijn op de beeldkwaliteit en de beoordeelbaarheid van een myocardperfusiescan

4.3 Hypothese

Verwacht wordt dat het tijdelijk stoppen van PPI*s voor een myocardperfusiescintigrafie een equivalent beeld vertoont bij patiënten die geen PPI*s gebruiken.

*

Onderzoeksopzet

Het onderzoek is een prospectief kwantitatief onderzoek. Deelnemers moeten

toestemming geven door een informed consent te tekenen, terug te vinden in bijlage 4, om deel te mogen nemen aan het onderzoek. Deelnemers zullen tijdelijk stoppen met het gebruik van PPI door middel het afbouwschema van de apotheek. Voorbeelden van veel voorkomende PPI*s zijn: Omeprazol, Pantoprazol en Esomeprazol. Bijlage één is een gedetailleerd overzicht van verschillende eigenschappen en toedieningsvormen per PPI. Het afbouwen van de PPI*s duurt ongeveer twee tot drie dagen (39). De cardioloog selecteert patiënten die PPI*s gebruiken en een MPS krijgen.

Op de nucleaire geneeskunde wordt door de projectuitvoerder onderzocht, of patiënten chronisch of preventief PPI*s gebruiken. Met behulp van onderstaande in en exclusiecriteria, worden patiënten gescreend en geselecteerd. Geselecteerde patiënten worden telefonisch benaderd. Om overzicht te behouden worden potentiële deelnemers, enkel door de hoofdonderzoeker Dr. Schelfhout, een collega of projectuitvoerder benaderd. Bij eventuele deelname wordt aanvullende informatie, het afbouwschema, en het informed bij de afspraakbevestiging meegestuurd. Het secretariaat stuurt twee tot drie weken voorafgaand het onderzoek per post de afspraakbevestiging. Een week voorafgaand het onderzoek, vindt een tweede telefonisch consult plaats. In dit consult worden onduidelijkheden verhelderd. Een bedenktijd van minstens één week wordt op deze wijze gewaarborgd.

Omdat een MPS uit een inspanning en rust onderzoek bestaat, worden deelnemers in interventiegroepen geplaatst, schematische weergave in figuur 1 In totaal ontstaan drie interventiegroepen:

I.G. 1: Inspanningsonderzoek staken - Rustonderzoek continueren

I.G. 2: Inspanningsonderzoek continueren - Rustonderzoek staken

I.G. 3: Inspanningsonderzoek continueren - Rustonderzoek continueren

Interventiegroep 3 continueert met PPI gebruik bij beide onderzoeken en vormt de controlegroep. Interventiegroep 3 wordt vanaf nu, controlegroep genoemd afgekort C.G.

Door twee inspanning of rustonderzoeken met elkaar te vergelijken, kan aangetoond worden, of een verschil in maagwand uptake bestaat wanneer PPI*s gestaakt of gecontinueerd zijn. Tevens kan afwijkende data makkelijker achterhaald en gecorrigeerd worden. De volgende groepen worden voor zowel het inspanning en rust onderzoek met elkaar vergeleken:

I.G. 1 - I.G. 2

I.G. 1 - C.G. 3

I.G. 2 - C.G. 3

Met behulp van de controlegroep kan aangetoond worden dat uitkomsten niet op toeval berusten. Door elke interventiegroep te vergelijken met de controlegroep waarbij PPI gebruik onveranderd is, wordt aangetoond dat het opgetreden effect niet op toeval berust. In het Rijnstate ziekenhuis te Arnhem, vindt eerst het inspanning plaats en één tot vier dagen later het rustonderzoek (11). In deze

studie zal voor I.G. 1 het rustonderzoek als eerst worden uitgevoerd en één tot vier dagen later het inspanning onderzoek. Op deze wijze kan het informed consent worden ingeleverd/ondertekend bij het eerste onderzoek. Op dat moment heeft nog geen afbouw van PPI*s plaatsgevonden.

*

Onderzoeksproduct en/of interventie

-

Inschatting van belasting en risico

-

Contactpersonen

Publiek

Rijnstate Ziekenhuis

Wagnerlaan 55
Arnhem 6815AD
NL

Wetenschappelijk

Rijnstate Ziekenhuis

Wagnerlaan 55
Arnhem 6815AD
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)

- Patiënten van de cardiologie met een verwijzing indicatie voor een myocardperfusiescintigrafie.
- Patiënten ouder dan 18 jaar.
- Patiënten waarbij voor de myocardperfusie bij inspanning gebruik wordt gemaakt van toediening van adenosine of regadenoson
- Patiënten die preventief korter dan 90 dagen gebruik maken van PPI*s
- Patiënten die een informed consent hebben ondertekend.
- Patiënten waarbij de scan uitgevoerd is op de scanner Brightview 1 op de Nucleaire afdeling in het Rijnstate te Arnhem.
- Patiënten die geen afwijkingen aan de inferiorwand hebben.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten met dyspepsie
- Patiënten met alleen uptake in de maagholte, hierdoor kan geen betrouwbare meting worden verricht en kan niet betrouwbaar visueel beoordeeld worden op maagwanduptake.
- Patiënten die niet voorbereid en onderzocht worden volgens de protocollen
- Patiënten met de volgende bekende ziektebeelden, het Zollinger-Ellison-syndroom, een Barrett-oesofagus of een oesofagitis met endoscopisch graad C of D
- Patiënten waarbij (gedeeltelijk) paravasaal toegediend is, waardoor geen maximale uptake van radiofarmacon wordt bereikt.
- Patiënten die co-medicatie gebruiken die interacteren met PPI*s.
- Patiënten met een maagresectie of operatief behandeld zijn aan maagproblematiek.
- Patiënten met een maag-ulcus profylaxie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Enkelblind

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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
EudraCT	EUCTR2016-001383-10-NL
CCMO	NL57340.091.16