

Evaluatie en meten van de microvasculaire functie in asymptomatische atleten

Gepubliceerd: 08-06-2017 Laatst bijgewerkt: 12-04-2024

Het belangrijkste doel van de deze studie is om te onderzoeken of in sporters met een afwijkende ergometrie, afwijkende myocardscan maar zonder epicardiaal coronairlijden er een verminderde myocardiale perfusie door een verstoorde microcirculatie is...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44625

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ESTIMATE

Aandoening

- Myocardaandoeningen

Synoniemen aandoening

de functie van de haarvaten van het hart, Microvasculaire functie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Cardiologie

Overige ondersteuning: Subsidie aangevraagd bij en toegezegd door: Stichting Vrienden van het Hart Zuidoost Brabant. Sport Medisch Advies Centrum Veldhoven

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Atleten, Microvasculaire functie, PET-CT

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

* Myocardiale bloedstroom snelheid (MBF) per gram myocardweefsel (ml/min/g)

welke gemeten wordt via PET-CT met Rubidium

* Myocardiale stroomsnelheid reserve (MBF op de piek van de hyperemische staat

/ MBF in rust) welke gemeten wordt via PET-CT met Rubidium

Secundaire uitkomstmaten

* De plasma levels van de markers eNOS and ET-1 in de twee groepen

proefpersonen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het is aangetoond dat regelmatig sporten het risico op fatale en niet-fatale cardiale events reduceert. Hierdoor wordt sporten sterk aanbevolen voor zowel gezonde mensen als voor patiënten met hart- en vaatziekten. Echter, sporten en dan met name de hevige inspanning geeft in sommige gevallen aanleiding tot het activeren van een in potentie fatale cascade. Deze cascade kan leiden tot een myocardinfarct en zelfs tot het optreden van plotse hartdood. Om de incidentie van cardiale events en plotse hartdood bij sporters te verlagen wordt een sportkeuring geadviseerd. Deze sportkeuring dient dan verricht te worden alvorens een sporter deelneemt aan een evenement. Op deze manier kunnen hart- en vaatziekten in een vroeg stadium worden opgespoord en behandeld. Een van de onderzoeken die hierbij vaak gebruik wordt is de ergometrie. Uit eerdere onderzoeken is gebleken dat het percentage sporters met een afwijkende ergometrie hoger ligt dan bij gezonde niet-sporters. De sporters met een afwijkende ergometrie worden doorverwezen naar een cardioloog voor verder onderzoek. Dit onderzoek bestaat voornamelijk uit het verrichten van een myocardscan. Indien er afwijkingen op de scan zichtbaar wordt een coronairangiografie verricht. Echter, bij veel sporters met een abnormale ergometrie en een afwijkende myocardscan worden er bij een coronairangiografie

geen aanwijzingen gevonden voor coronairlijden.

Het pathologisch substraat van een afwijkende ergometrie zonder aanwezigheid van epicardiaal coronairlijden is niet opgehelderd. Dit leidt ten eerste tot een diagnostisch probleem maar ook tot een prognostisch en therapeutisch dilemma. Dierexperimentele studies hebben een aantal mogelijke verklaringen gegenereerd. Het zou kunnen zijn dat er een inadequate groei van het myocardiale capillaire netwerk is ten opzichte van de door sport ontstane myocardiale hypertrofie. Ook zou de microvasculaire functie door remodeling van het hart gestoord kunnen raken. Beide mechanismen kunnen uiteindelijk leiden tot een onvoldoende toevoer van zuurstof tijdens inspanning en kunnen op deze manier de trigger zijn voor het optreden van zuurstoftekort. Dit kan op zijn beurt de cascade in gang zetten die leidt tot het optreden van een myocardinfarct of (levensbedreigende) ritmestoornissen. Meer inzicht in het onderliggende pathologische substraat in mensen kan leiden tot een betere diagnostische en/of therapeutische strategie, als ook inzicht in de prognose.

Doel van het onderzoek

Het belangrijkste doel van de deze studie is om te onderzoeken of in sporters met een afwijkende ergometrie, afwijkende myocardscan maar zonder epicardiaal coronairlijden er een verminderde myocardiale perfusie door een verstoorde microcirculatie is. Dit wordt vergeleken met individuen met een laag a priori risico op coronairlijden zonder epicardiaal coronairlijden welke reeds de PET/CT hebben ondergaan. Daarnaast is het doel om te onderzoeken hoe de levels van de markers voor de microcirculatie (ET-1 en eNOS) zich verhouden in beide groepen.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek is een single-center observationele case-control studie in asymptomatische recreatieve en competitieve sporters die een sportkeuring hebben ondergaan in het sportcentrum van Máxima Medisch Centrum en/of op de polikliniek Cardiologie van Máxima Medisch Centrum zijn geweest. Atleten die in de afgelopen 5 jaar een abnormale ergometrie en myocardscan hebben laten zien maar zonder aanwezigheid van epicardiaal coronairlijden worden geselecteerd. Dit is de index groep en zij zullen 2 onderzoeken ondergaan, namelijk bloedonderzoek en een PET/CT scan. Na afronding van deze twee onderzoeken zal de index groep worden gematched.

De index groep zal worden gematched op basis van leeftijd en geslacht aan een controle groep. De matches worden gezocht in de database van het Jeroen Bosch Ziekenhuis door de behandelend nucleair geneeskundige. Hij/zij zal individuen selecteren welke in het afgelopen jaar reeds een PET/CT hebben ondergaan, die een laag a priori risico hebben op coronairlijden en die geen epicardiaal coronairlijden hebben.

Inschatting van belasting en risico

De huidige studie betreft een single-center observationele case-control studie waarin 2 studieonderzoeken worden verricht. Alle atleten zullen een bloedonderzoek ondergaan (onderzoek 1). Hierbij worden in totaal 4 buizen (13 mL bloed) afgenomen via een directe venapunctie. Middels dit bloedonderzoek worden standaard laboratoriumbepaling uitgevoerd (CRP, leucocyten aantal, nierfunctie, lipidspectrum en glucose) en de studie bepalingen (plasma levels van eNOS en ET-1). De risico's van de directe venapunctie zijn hematoomvorming en bloeding uit de punctie plaats. In zeldzame gevallen ontstaat er een tromboflebitis. Alle atleten zullen een 82Rb PET / CCTA ondergaan. Voorafgaand aan dit onderzoek is het noodzakelijk om twee intraveneuze toegangen te verkrijgen (1 lijn voor toediening 82-Rb en 1 lijn voor de toediening van Adenosine). De risico's zijn gelijk aan de bovengenoemde risico's bij een directe venapunctie. Van de toediening van 82-Rb zijn geen bijwerkingen gemeld. Gedurende de 6 minuten infusie van adenosine kunnen bijwerkingen optreden zoals bradycardie, extrasystolie, dyspnoe, blozen, misselijkheid en braken. Al deze bijwerkingen verdwijnen direct na het staken van infusie. Atleten worden continu gemonitord tijdens toediening van beide middelen. Indien er bijwerkingen optreden wordt de toediening direct gestaakt. Alle atleten worden blootgesteld aan 5.8 - 7.1 mSv bij dit onderzoek wat neerkomt op een verhoging van 2.2 - 2.7 keer de totale stralingsbelasting van een inwoner van Nederland per jaar (2.6 mSv). Een eerdere studie heeft aangetoond dat er bij ieder gebruik van straling er een verhoogd risico op het optreden van non-fatale kanker bestaat. Dit komt overeen met 0.01% per mSv waaraan de persoon wordt blootgesteld. Dit onderzoek zou dus leiden tot een additioneel risico van 0.058% - 0.071% in het optreden van een non-fatale maligniteit. Het gebruik van straling dient dan ook geminimaliseerd te worden. Hiervoor is gekeken of er andere non invasieve methoden zijn om de microcirculatie te onderzoeken. Perfusie MRI is een modaliteit dat de microcirculatie in beeld kan brengen. Het grootste voordeel van dit onderzoek is dat er geen straling wordt gebruikt. Echter, PET-rubidium is de gouden standaard om de microcirculatie te meten. Dit komt doordat het op een erg accurate manier de myocardiale bloedstroomsnelheid kan kwantificeren. Dit in tegenstelling tot de perfusie MRI, welke tot op heden geen absolute meetwaarden kan geven van de myocardiale bloedstroomsnelheid. Deze meetwaarden worden op dit moment wel ontwikkeld maar worden tot op heden enkel gebruikt in experimentele setting. Door deze limitaties kan de myocardiale bloedstroomsnelheid enkel visueel worden bepaald. Aangezien de primaire studie parameters de myocardiale bloedstroomsnelheid en bloedstroom reserve zijn is PET-Rb het aangewezen onderzoek voor het beantwoorden van deze vraag. Coronaire CT wordt ingezet om de anatomie van de coronair arteriën te visualiseren. Deze non invasieve techniek kan accuraat epicardiaal coronairlijden detecteren en met name uitsluiten. Aangezien epicardiaal coronairlijden leidt tot een verstoring van de myocardiale bloedstroomsnelheid is het van belang om de aanwezigheid hiervan uit te sluiten. Op deze manier weerspiegelen de gevonden waarden van de PET-Rb de microcirculatie. De atleten

in groep 1 (index) hebben reeds een CAG ondergaan in hun diagnostische work-up. Deze CAG is echter maanden tot jaren geleden verricht voor inclusie in deze studie. Om deze reden wordt de PET-82Rb gecombineerd met CCTA voor nieuwe coronaire imaging in plaats van de invasieve coronaire angiografie (gouden standaard). Echter, dit onderzoek gaat gepaard met meer straling dan de CT (5 - 7 mSv vs. 3.4 - 4.1 mSv respectievelijk). Ook perfusie MRI is niet in staat om deze anatomische beelden te vervaardigen. De atleten in de studie zullen geen directe gezondheidswinst behalen uit dit onderzoek. In het onverwachte geval van nieuwe en afwijkende onderzoeksresultaten zullen de proefpersonen verwezen en/of behandeld worden via de huidige protocollen/richtlijnen. Op populatie niveau kunnen de onderzoeksresultaten leiden tot het beter begrijpen van de microvasculaire (dys)functie in asymptomatische sporters. Op deze manier kan inzicht worden verkregen of atleten met abnormale test resultaten een gestoorde microvasculaire functie hebben en hiermee mogelijk meer risico's hebben op het krijgen van hart- en vaatziekten en/of het optreden van plotse hartdood. Tevens kan de uitspraak, dat atleten met afwijkende testresultaten maar met normale coronairen een vals-positief test resultaat hebben, dan eventueel worden herzien. Dit kan weer consequenties hebben in de management van atleten met deze testresultaten.

Op populatie niveau leiden de resultaten van deze studie tot een beter inzicht in de microvasculaire (dys)functie van asymptomatische atleten. Hiernaast leidt dit onderzoek ook tot een beter inzicht in een potentieel pathologisch substraat in atleten met afwijkende testen (ergometrie en myocardscan). Dit substraat, indien aanwezig, kan fatale en niet fatale cardiale events veroorzaken en sporters zouden dan mogelijk een sportrestrictie opgelegd moeten krijgen. Naast nieuwe diagnostische inzichten kan het uiteindelijk ook leiden tot betere therapeutische en prognostische inzichten. Op die manier kunnen sporters een op maat gemaakte behandeling krijgen en kan een goed maar vooral veilig advies worden gegeven met betrekking tot het continueren of beëindigen van hun sportactiviteiten.

Voor de individuele atleet leidt deze studie tot een gedetailleerdere beoordeling van hun coronaire en microcirculatoire werking. In het geval van abnormale bevindingen (zoals epicardiaal coronairlijden) wordt de atleet verwezen naar de eigen huisarts met het advies voor een verwijzing naar een cardioloog. Indien de atleet reeds onder behandeling staat van een cardioloog wordt hij/zij direct verwezen en zal hij/zij worden behandeld volgens de huidige richtlijnen. Voor de controle groep is er geen direct individueel voordeel. Deze groep ondergaat enkel een bloedtest. In het geval van afwijkende bloedresultaten wordt hij/zij verwezen naar de eigen huisarts voor verdere diagnostiek en/of behandeling.

Alle atleten met gedocumenteerde ischemie (N = 10) zullen een 82Rb PET / CCTA ondergaan. Voorafgaand aan dit onderzoek is het noodzakelijk om twee intraveneuze toegangen te verkrijgen (1 lijn voor toediening 82-Rb en 1 lijn voor de toediening van Adenosine). De risico's zijn gelijk aan de risico's van

een directe venapunctie (hematoom, bloeding en in zeldzame gevallen tromboflebitis). Rubidium is een kalium analoog met een half waarde tijd van 76 seconden. Sinds de jaren 80 wordt Rubidium gebruikt om de myocardiale bloedstroom te meten. Van de toediening van $^{82}\text{-Rb}$ zijn geen bijwerkingen gemeld. Gedurende de 6 minuten infusie van adenosine kunnen bijwerkingen optreden zoals bradycardie, extrasystolie, dyspnoe, blozen, misselijkheid en braken. Al deze bijwerkingen verdwijnen direct na het staken van infusie. Adenosine wordt wereldwijd al jaren gebruikt om farmacologische inspanning te induceren om de myocardiale perfusie te testen en staat bekend om zijn uitstekende veiligheid. Daarnaast heeft het een minimaal effect op het hartritme als op de bloeddruk indien het continu wordt toegediend (zoals in deze studie het geval is).

De afdeling Nucleaire Geneeskunde in het Jeroen Bosch ziekenhuis gebruikt deze modaliteit sinds jaren en er worden ongeveer 1200 testen per jaar uitgevoerd waarbij gebruikt wordt gemaakt van Rubidium en Adenosine. De staf en het personeel zijn daardoor erg ervaren met het gebruik van deze test modaliteit en zijn op de hoogte van de eventuele bijwerkingen van Adenosine. Hiervoor worden atleten continu gemonitord tijdens toediening van beide middelen. Indien er bijwerkingen optreden wordt de toediening direct gestaakt.

Alle atleten worden blootgesteld aan 5.8 - 7.1 mSv bij dit onderzoek wat neerkomt op een verhoging van 2.2 - 2.7 keer de totale stralingsbelasting van een inwoner van Nederland per jaar (2.6 mSv). Een eerdere studie heeft aangetoond dat er bij ieder gebruik van straling er een verhoogd risico op het optreden van non-fatale kanker bestaat. Dit komt overeen met 0.01% per mSv waaraan de persoon wordt blootgesteld. Dit onderzoek zou dus leiden tot een additioneel risico van 0.058% - 0.071% in het optreden van een non-fatale maligniteit. Het gebruik van straling dient dan ook geminimaliseerd te worden. Hiervoor is gekeken of er andere non invasieve methoden zijn om de microcirculatie te onderzoeken. Perfusie MRI is een modaliteit dat de microcirculatie in beeld kan brengen. Het grootste voordeel van dit onderzoek is dat er geen straling wordt gebruikt. Echter, PET-rubidium is de gouden standaard om de microcirculatie te meten. Dit komt doordat het op een erg accurate manier de myocardiale bloedstroomsnelheid kan kwantificeren. Dit in tegenstelling tot de perfusie MRI, welke tot op heden geen absolute meetwaarden kan geven van de myocardiale bloedstroomsnelheid. Deze meetwaarden worden op dit moment wel ontwikkeld maar worden tot op heden enkel gebruikt in experimentele setting. Door deze limitaties kan de myocardiale bloedstroomsnelheid enkel visueel worden bepaald. Aangezien de primaire studie parameters de myocardiale bloedstroomsnelheid en bloedstroom reserve zijn is PET-Rb het aangewezen onderzoek voor het beantwoorden van deze vraag.

Coronaire CT wordt ingezet om de anatomie van de coronair arteriën te visualiseren. Deze non invasieve techniek kan accuraat epicardiaal coronairlijden detecteren en met name uitsluiten. Aangezien epicardiaal coronairlijden leidt tot een verstoring van de myocardiale bloedstroomsnelheid

is het van belang om de aanwezigheid hiervan uit te sluiten. Op deze manier weerspiegelen de gevonden waarden van de PET-Rb de microcirculatie. De atleten in groep 1 (index) hebben reeds een CAG ondergaan in hun diagnostische work-up. Deze CAG is echter maanden tot jaren geleden verricht voor inclusie in deze studie. Om deze reden wordt de PET-82Rb gecombineerd met CCTA voor nieuwe coronaire imaging in plaats van de invasieve coronaire angiografie (gouden standaard). Echter, dit onderzoek gaat gepaard met meer straling dan de CT (5 -7 mSv vs. 3.4 - 4.1 mSv respectievelijk).

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

De Run 4600
Veldhoven 5504 DB
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

De Run 4600
Veldhoven 5504 DB
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)

Index groep: asymptomatische sporters met zowel een afwijkende ergometrie als een afwijkende myocardscan maar zonder de aanwezigheid van epicardiaal coronairlijden. ;Een sporter is gedefinieerd als een persoon die minimaal 2.5u per week voor een periode van minimaal 30 weken per jaar sport of een persoon die twee of meer sporten beoefend waarbij 1 sport minimaal 1.5u per week gedurende minimaal 20 weken per jaar moet worden beoefend.;Controle groep: individuen met een laag a priori risico op coronairlijden en zonder de aanwezigheid van epicardiaal coronairlijden, welke in het afgelopen jaar reeds een PET/CT hebben ondergaan ter diagnostiek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Symptomatische sporters ((inspanningsgebonden) pijn op de borst, hartkloppingen, duizeligheid, licht in het hoofd of collaps), sporters met epicardiaal coronairlijden, sporters met een myocardinfarct in het verleden.

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-10-2017
Aantal proefpersonen:	22
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-06-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Maxima Medisch Centrum (Veldhoven)

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	NL61679.015.17