

Diagnostische waarde van de maximum systolische acceleratie bij patiënten met perifeer vaatlijden

Gepubliceerd: 24-10-2022 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

De primaire uitkomst is om de sensitiviteit van de ACCmax te evalueren, ten opzichte van de huidige methode de enkel-arm index.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51346

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Diagnostische waarde van de maximum systolische acceleratie bij PAV

Aandoening

- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

etalagebenen, perifeer vaatlijden

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Haaglanden Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Bronovo Research Fonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Duplex echografie, Perifeer vaatlijden

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- 1.) Onderzoeksparemeters: ABI, TP, TBI, inspannings-/loopbandtest, duplex-echografie en ACCmax-berekeningen
- 2.) Primair eindpunt: om de sensitiviteit van de ACCmax te evalueren , ten opzichte van de huidige methode de enkel-arm index.

Definities van onderzoeksparemeters/eindpunten

Alle definities die relevant zijn voor PAD zijn gebaseerd op de ESC-richtlijnen van 2017 voor de diagnose en behandeling van perifere arteriële aandoeningen, in samenwerking met de European Society for Vascular Surgery (ESVS).(10)

ACCmax is een van duplex afgeleide maximale systolische versnelling, en wordt berekend door de computer met een enkele representatieve curve uitgedrukt in meter per seconde. De ACCmax wordt gemeten bij de visueel beoordeelde maximale afgeleide van de systolische fase en wordt distaal van de stenose gemeten.(15, 16) Er is geen extra software nodig om de ACCmax te berekenen. Door op twee punten in het scherm te klikken, ontstaat er één raaklijn. Deze raaklijn moet handmatig worden geplaatst op de maximale helling in de systolische fase op een enkele representatieve curve. De computer berekent automatisch de versnelling van de raaklijn op het steilste punt in m/sec^2 (= maximale systolische

versnelling). ACCmax moet niet worden verward met acceleratietijd (AT) of gemiddelde systolische acceleratie (ACCsys), wat de helling is tussen het begin van de systolische opgaande slag en de piek van de systole en wordt berekend met de volgende vergelijking: $ACC_{sys} = \Delta V_{sys}/AT$.

Enkel-armindex van $<0,90$ wordt beschouwd als diagnostisch voor PAD, evenals een significante afname van ABI na inspanningstest (zie hieronder).

Mortaliteit wordt gedefinieerd als overlijden door cardiovasculaire oorzaken of cerebrovasculaire oorzaken en elk overlijden zonder een andere bekende oorzaak. De informatie wordt verkregen uit patiëntendossiers, verwijzende vaatchirurgen, huisartsen of overlijdensakten.

Duplex echografie (DUS): perifere arteriële ziekte wordt gedefinieerd als $>50\%$ arteriële stenose.

Loopbandtest wordt meestal uitgevoerd met behulp van het Strandness-protocol met een snelheid van 3 km/u en een helling van 10%. De test wordt gestopt wanneer de patiënt niet verder kan lopen vanwege pijn, wat de maximale loopafstand bepaalt. Bovendien is een SBP-daling van >30 mmHg na inspanning of een ABI na inspanning $>20\%$ diagnostisch voor PAD.

Fontaine-classificatie: Klinische stadia van perifeervaatlijden van de onderste ledematen

teen druk < 50 mmHg wordt als abnormaal beschouwd

teen brachiale index < 0,70 wordt als abnormaal beschouwd

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- a. Loopafstand
- b. Sterfte/Mortaliteit
- c. MACE
- d. Progressie van de ziekte zoals gedefinieerd door de Fontaine-classificatie.

Gemeten door: ABI; TP; DUS en ACCmax

- e. Revascularisatie: aantal procedures en tijd tot revascularisatie
- f. In-stent trombose

Tevens wordt de sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief voorspellende waarde van de ACCmax evalueert ten opzichte van de goede standaard, de DUS.

Overige onderzoeksparameters

1. Onderzoek de interobservervariabiliteit (reproduceerbaarheid) van ACCmax- en ABI-metingen
2. Onderzoek de correlatie tussen de ABI en ACCmax
3. Onderzoek de correlatie tussen de ABI en ACCmax in rusttoestand en na het testen van de loopband
4. Onderzoek de correlatie tussen de TP en ACCmax

5. Onderzoek de correlatie tussen de ACCmax en duplex-echografie bij patiënten met en zonder DM, en vergelijk de resultaten met ABI en TP.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Epidemiologie

Perifere arteriële ziekte (PAD) is een veel voorkomende vaatziekte met een voorkeur voor de onderste ledematen en treft naar schatting 200 miljoen mensen wereldwijd, waarbij de ziektelast zich voordoet bij de oudere bevolking.(1) PAD wordt veroorzaakt door atherosclerose en vordert als gevolg van verhoogde arteriële plaquevorming en dus vermindering van de bloedstroom en zuurstoftoevoer naar de ledematen. Verminderde zuurstoftoevoer in de extremiteiten leidt tot symptomen zoals ischemische pijn en de ontwikkeling en verminderde genezing van zweren. Risicofactoren voor PAD zijn leeftijd, geslacht, etniciteit, roken en Diabetes Mellitus (DM).(2)

Naar schatting zal het aantal personen van 65 jaar en ouder de komende 20 jaar met 44% toenemen. De prevalentie van PAD in de algemene bevolking in Nederland wordt geschat op 7% tot 56% bij patiënten ouder dan 55 en 85 jaar oud. Voor het grotere gebied van Den Haag kan deze PAD-prevalentie een onderschatting zijn, aangezien de bevolking een lagere sociaaleconomische status (SES) heeft en een grotere multinationale achtergrond heeft, waaronder een grote Surinaams-Hindoestaanse gemeenschap met een cardiovasculair profiel met een hoog risico, waaronder hoge percentages van DM.

PAD kan worden onderverdeeld in vier fasen volgens het classificatiesysteem van Fontaine, zie tabel 1.(3) Fontaine II omvat patiënten met claudicatio intermittens en heeft een 5-jaars algemene en vasculaire mortaliteit van respectievelijk 9% en 3%.(4, 5) Een vijfde van de Fontaine II-patiënten ervaart verslechterende symptomen en in sommige gevallen zelfs amputatie. Bovendien is Fontaine II vaak het symptoom dat de index presenteert bij patiënten met een onderliggende cardiovasculaire aandoening, waarbij 21% van de Fontaine II-patiënten in de loop van vijf jaar andere cardiovasculaire gebeurtenissen ontwikkelt.(5) Hoewel deze cijfers uitgebreide secundaire preventie en surveillance bij PAD-patiënten rechtvaardigen, zijn de huidige richtlijnen gebaseerd op recente kleine onderzoeken of gedateerde grotere Amerikaanse onderzoeken die mogelijk niet langer relevant zijn vanwege veranderende diagnostische en behandelingsstrategieën.(6) Er is dus behoefte aan groot studies over de epidemiologie en natuurlijke progressie van Fontaine II-patiënten.

Tabel 1: Fontaine-classificatie

FONTAINE CLASSIFICATIE

FASE Symptomen

I asymptomatisch

II IIa Niet-uitschakelende claudicatio intermittens

IIb Claudicatio intermittens uitschakelen

III Ischemische rustpijn

IV Ulceratie of gangreen

Diagnostiek van Fontaine II PAD

Een breed geaccepteerde diagnostische modaliteit is de enkel-armindex (ABI). Dit is een meting van systolische bloeddrukverschillen tussen arm en enkel, waarbij een ABI van minder dan 0,9 wordt geïnterpreteerd als een teken van significante arteriële stenose.(3)Andere niet-invasieve technieken omvatten inspanningstesten, een middel om ischemische symptomen te versnellen, teendruk (TP) en de teen-armindex (TBI). De TP- en TBI-metingen worden distaal in de hallux van de voet gedaan en zouden minder beïnvloed worden door de aanwezigheid van mediale sclerose. Zowel TBI als TP kunnen echter vals verhoogde waarden opleveren als gevolg van onsamendrukbare digitale slagaders. De literatuur is echter niet unaniem over de nauwkeurigheid van deze methode.(7)Methoden die zich voornamelijk richten op microcirculatie omvatten weefseloximetrie (TcPO₂). Deze methode vertoont een gevarieerd potentieel in de onderzoeksomgeving vanwege de beperkte herhaalbaarheid.(8)Meer invasieve technieken omvatten computertomografie-angiografie (CT-A) en magnetische resonantie-angiografie (MR-A). Hoewel deze methoden effectief zijn in het ondersteunen van het besluitvormingsproces met betrekking tot doelen voor revascularisatie, zijn ze van beperkte waarde bij het beoordelen van weefselperfusie in gevallen van collaterale vorming of microvasculaire occlusie.(9)Digitale subtractie-angiografie (DSA) werd voorheen beschouwd als een standaard vasculaire beeldvormingstechniek. Vanwege het invasieve karakter van deze techniek wordt deze echter zelden toegepast in de preklinische setting, met uitzondering van gevallen van discrepantie tussen niet-invasieve technieken.(10)

Van de bovengenoemde diagnostische modaliteiten is de ABI de meest gebruikte techniek voor de initiële PAD-diagnose in de eerstelijnszorg. ABI-metingen kunnen echter onbetrouwbaar zijn door onsamendrukbare slagaders als gevolg van media sclerose die voornamelijk voorkomt bij patiënten met DM, gevorderde leeftijd of nierziekte in het eindstadium. De verwachting is dat één op de drie Nederlanders ouder dan 45 jaar DM zal ontwikkelen, en de huidige prevalentie van PAD bij mensen met diabetes is 20-30%.(11)Met een toenemende ziektelast is een tijdige diagnose van PAD bij deze patiëntengroep van groot belang, maar twee recente reviews hebben slechte resultaten en onvoldoende bewijs laten zien voor de standaardtest voor het diagnosticeren van PAD bij patiënten met DM.(12,

Er zijn daarom nieuwe beeldvormingstechnieken nodig om de vroege detectie te verbeteren en te helpen bij de juiste en tijdige behandeling van symptomatische ziekte en de complicaties ervan. Een nieuwe Doppler-echografie (DUS)-parameter, de maximale systolische versnelling (ACCmax), wordt onderzocht als een alternatieve modaliteit om PAD te diagnosticeren. De ACCmax meet de versnelling van de bloedstroom door de maximale steilheid van de systolische dopplercurve te kwantificeren. Aangenomen wordt dat deze techniek nauwkeurigere metingen levert bij alle patiënten, inclusief die met onsamendrukbare slagaders zoals diabetes mellitus-patiënten, en meer inzicht kan geven in de anatomische locatie van een mogelijke atherosclerotische stenose.(14, 15) Deze techniek biedt een veelbelovend alternatief voor de ABI, TP of TBI en is recentelijk populair geworden bij onze aangesloten en andere ziekenhuizen.(14, 16) Hoewel het veelbelovend en gemakkelijk toepasbaar is, moet het gebruik van ACCmax nog steeds op grote schaal worden gevalideerd in de algemene PAD II-populatie, waarbij specifiek onderzoek is gericht op de toepassing van deze techniek in een preklinische setting.

Hypothese en reden

Er wordt verondersteld dat validatie van de ACCmax zal resulteren in de implementatie van een niet-invasief PAD diagnostisch hulpmiddel met verbeterde sensitiviteit en specificiteit in vergelijking met de huidige methoden, namelijk duplex echografie en de enkel-armindex.

Referenties

1. Kullo IJ, Rooke TW. Peripheral Artery Disease. The New England journal of medicine. 2016;374(9):861-71.
2. Khawaja FJ, Kullo IJ. Novel markers of peripheral arterial disease. Vasc Med. 2009;14(4):381-92.
3. Hardman RL, Jazaeri O, Yi J, Smith M, Gupta R. Overview of Classification Systems in Peripheral Artery Disease. Semin Intervent Radiol. 2014;31(4):378-88.
4. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2006;33(1):S1-S75.
5. Rantner B, Kollerits B, Pohlhammer J, Stadler M, Lamina C, Peric S, et al. The fate of patients with intermittent claudication in the 21st century revisited - results from the CAVASIC Study. Sci Rep. 2017;7(1):45833-.
6. Criqui MH. Peripheral arterial disease - epidemiological aspects. Vasc Med. 2001;6(1_suppl):3-7.
7. Tehan PE, Santos D, Chuter VH. A systematic review of the sensitivity and specificity of the toe-brachial index for detecting peripheral artery disease. Vasc Med. 2016;21(4):382-9.
8. Ma KF, Kleiss SF, Schuurmann RCL, Bokkers RPH, Ünlü Ç, De Vries J-PPM. A systematic review of diagnostic techniques to determine tissue perfusion in patients with peripheral arterial disease. Expert review of medical devices.

2019;16(8):697-710.

9. Kramer CM. Peripheral arterial disease assessment: wall, perfusion, and spectroscopy. *Top Magn Reson Imaging*. 2007;18(5):357-69.

10. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. Editor's Choice - 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(3):305-68.

11. Aantal mensen met diabetes stijgt naar ruim 1,4 miljoen in 2040 2020

[Available from:

<https://www.diabetesfonds.nl/over-diabetes/nieuws/aantal-mensen-met-diabetes-stijgt-naar-ruim-1-4-miljoen-in-2040>.

12. Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Hong JP, Katsanos K, et al. Effectiveness of bedside investigations to diagnose peripheral artery disease among people with diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(S1):e3277-n/a.

13. Nativel M, Potier L, Alexandre L, Baillet-Blanco L, Ducasse E, Velho G, et al. Lower extremity arterial disease in patients with diabetes: a contemporary narrative review. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):138-.

14. Buschmann EE, Li L, Brix M, Zietzer A, Hillmeister P, Busjahn A, et al. A novel computer-aided diagnostic approach for detecting peripheral arterial disease in patients with diabetes. *PLoS One*. 2018;13(6):e0199374-e.

15. Van Tongeren RB, Bastiaansen AJ, Van Wissen RC, Le Cessie S, Hamming JF, Van Bockel JH. A comparison of the Doppler-derived maximal systolic acceleration versus the ankle-brachial pressure index or detecting and quantifying peripheral arterial occlusive disease in diabetic patients. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 51. Italy2010. p. 391-8.

16. Brouwers JJWM, van Doorn LP, van Wissen RC, Putter H, Hamming JF. Using maximal systolic acceleration to diagnose and assess the severity of peripheral artery disease in a flow model study. *J Vasc Surg*. 2020;71(1):242-9.

Doel van het onderzoek

De primaire uitkomst is om de sensitiviteit van de ACCmax te evalueren, ten opzichte van de huidige methode de enkel-arm index.

Onderzoekopzet

Dit is een prospectief observationeel diagnostisch onderzoek.

Dit onderzoek wordt uitgevoerd in Den Haag, Nederland en omvat patiënten die zorg ontvangen in MijnKliniek en het Haaglanden Medisch Centrum Ziekenhuis (HMC) in deze regio.

De diagnostische waarde van de ACCmax zal worden geanalyseerd in een observationele setting. Alle patiënten krijgen DUS, ABI, TP, loopband inspanningstest, evenals een ACCmax-meting van vasculair laboratoriumassistent A. Vasculair laboratoriumassistent B zal de ACCmax meten, geblindeerd op basis

van de resultaten van vasculair laboratoriumassistent A.

De prognostische waarde van de ACCmax zal worden geëvalueerd op basis van secundaire eindpunten, klinische uitkomsten. Er wordt een standaard follow-up periode van 1- en 5 jaar met een fysiek consult op 4 maanden en een telefonisch consult op 1- en 5 jaar vastgesteld.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten lopen geen extra risico's op door het deelnemen aan het onderzoek, en de belasting voor proefpersonen is laag. Extra belasting voor proefpersonen houdt in ongeveer 45 minuten extra onderzoekstijd op T0, een extra ACCmax meting na 4 maanden bij een reguliere controle en 3 keer een vragenlijst invullen.

Contactpersonen

Publiek

Haaglanden Medisch Centrum

Lijnbaan 32
Den Haag 2512VA
NL

Wetenschappelijk

Haaglanden Medisch Centrum

Lijnbaan 32
Den Haag 2512VA
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)

Leeftijd boven 18 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Informed consent niet mogelijk te verkrijgen
Levensverwachting < 1 jaar, behalve op basis van cardiovasculaire risico
profiel

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 09-03-2023

Aantal proefpersonen: 273

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-10-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

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	NL79711.058.22