

Perirenaal vetweefsel en renale hemodynamiek in patienten met hartfalen met een behouden linkerventrikelfunctie.

Gepubliceerd: 09-12-2021 Laatste bijgewerkt: 24-05-2024

Het primaire doel is om te bepalen of de dikte van het perirenale vetweefsel is toegenomen bij patiënten met HFpEF in vergelijking met leeftijd, geslacht en BMI-gematchte gezonde controles. De secundaire doelstellingen zijn: • Om te bepalen of een...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52103

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PEARL-HFPEF

Aandoening

- Overige aandoening
- Falen van de hartfunctie
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

Hartfalen (met behouden hartkamerfunctie)

Aandoening

Obesitas

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Cardiologie fonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hartfalen, HFpEF, Nierdoorbloeding, Obesitas

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is het verschil in volume van perirenaal vetweefsel gemeten op abdominale CT bij patiënten met HFpEF vs. gezonde leeftijd, geslacht en BMI-gematchte controles.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten omvatten het volgende:

- Het verschil in renale (arteriële en veneuze) bloedstroom zoals bepaald met DCE-CT tussen HFpEF-patiënten en gezonde leeftijd, geslacht en BMI-gematchte controles
- Het verschil in renaal veneuze flowpatroon beoordeeld met renale echografie tussen HFpEF-patiënten en gezonde leeftijd, geslacht en BMI-gematchte controles
- Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid beoordeeld met DCE-CT.
- Concentratie van urine KIM-1 en OPN, serumcreatinine en plasmacystatine C.
- Correlatie van NT pro BNP, plasmarenine en plasma-aldosteronconcentratie met de diameter van het perirenale vetweefsel bij patiënten met HFpEF, evenals met de pulmonale arteriële druk zoals beoordeeld met cardiale echografie
- Verschillen tussen mannen en vrouwen met HFpEF voor alle bovengenoemde

eindpunten.

De verkennende eindpunten omvat het volgende:

- Correlatie van klinische tekenen en symptomen van congestie met renale flowpatronen en de mate van nierbeschadiging zoals beoordeeld met tubulaire markers
- Pancreas- en leveraspecten en grootte bij patiënten met HFpEF op basis van laat-veneuze abdominale CT-scan

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bij patiënten met obesitas is de dikte van het perirenale vetweefsel (PRAT) in verband gebracht met chronische nierziekte, hypertensie en het ontstaan van diabetes. Deze correlatie is waarschijnlijk het resultaat van compressie van de nier en het niervaatstelsel. Compressie op de nierslagader leidt tot een verhoogde renineafgifte en activering van de renine-angiotensine-aldosteron (RAAS)-cascade, een belangrijk pathofysiologisch mechanisme bij het ontstaan en de progressie van hartfalen. Bovendien is er consistent aangetoond dat vetweefsel ontstekings eigenschappen heeft en verhoogde TNF- α -spiegels leiden tot renale arteriële vasculopathie, hetgeen de pathologische RAAS-activatie verergert. Ten slotte heeft een onderzoek bij ratten aangetoond dat congestie veroorzaakt door het afklemmen van de vena cava inferior (VCI) leidt tot verhoogde intrarenale druk. Niercompressie veroorzaakt door interstitiële niercongestie was geassocieerd met verhoogde concentraties van marker van tubulaire schade en disfunctie, zoals KIM-1 en osteopontin (OPN). Deze toenames werden afgezwakt door decapsulatie van de nier, waardoor er meer ruimte was voor nierexpansie. Een hypothese is dat niercompressie door interstitiële congestie en perirenale adipositas een verminderde functie van zowel glomeruli als tubuli veroorzaakt.

Dynamic contrast enhanced computertomografie (DCE-CT) is een techniek die serieel CT-beelden maakt na toediening van een intraveneus contrastmiddel. In-flow en wash-out van contrastmateriaal (CM) is te zien op CT en uitgezet tegen de tijd. Nier DCE-CT perfusie is een nauwkeurige en realistische techniek gebleken om zowel de nierfunctie als de nierperfusie te beoordelen. Bovendien biedt deze techniek de mogelijkheid om onderscheid te maken tussen corticale en

medullaire perfusie.

Verschillende kleinere studies hebben aangetoond dat renale veneuze stroompatronen, beoordeeld middels echografie, consistent gecorreleerd zijn met niercongestie. Aangezien de nier een ingekapseld orgaan is, zal een verhoogde intrarenale druk leiden tot collaps van zowel de niertubuli als de nierven. Het dichtvallen van nierven geeft een discontinu flow-patroon dat herkenbaar is als een congestief flow-patroon. Afhankelijk van de mate van intrarenale druk kan de veneuze flow monofasisch of bifasisch zijn, wat wijst op verschillende graden van verdrukking van de intrarenale vaten. Deze veneuze stroompatronen zijn gecorreleerd aan verhoogde intraveneuze druk. Hypothetisch zullen verhogingen van PRAT de niervene op een vergelijkbare manier samendrukken, wat leidt tot een congestieve flow-patroon.

De factoren die hier worden beschreven, te weten obesitas, chronische nierziekte en hypertensie, zijn allemaal belangrijke comorbiditeiten die worden gevonden in HFpEF. Een recente studie toonde aan dat bij vrouwen met obesitas visceraal vetweefsel (al het vet rond de organen, inclusief PRAT) geassocieerd was met de aanwezigheid van HFpEF en met hemodynamische achteruitgang tijdens inspanning. Deze associaties waren niet te vinden voor mannen.

De relatie tussen PRAT en renale hemodynamiek, beoordeeld met DCE-CT en renale echografie, RAAS-activatie en markers van glomerulaire en tubulaire schade zijn niet eerder onderzocht in HFpEF.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is om te bepalen of de dikte van het perirenale vetweefsel is toegenomen bij patiënten met HFpEF in vergelijking met leeftijd, geslacht en BMI-gematchte gezonde controles.

De secundaire doelstellingen zijn:

- Om te bepalen of een groter PRAT-volume correleert met verminderde nierperfusie op DCE-CT bij patiënten met HFpEF
- Om te bepalen of een groter PRAT-volume correleert met renale veneuze stroompatronen bepaald met echografie bij patiënten met HFpEF.
- Om te bepalen of een groter PRAT-volume correleert met de glomerulaire filtratiesnelheid bepaald met CDE-CT.
- Om te bepalen of een groter PRAT-volume correleert met markers van glomerulaire en tubulaire schade en disfunctie (urinaire KIM-1, urinaire OPN, serumcreatinine, plasmacystatine C) bij patiënten met HFpEF.
- Om te bepalen of een groter PRAT-volume correleert met plasma-NT pro-BNP-, renine- en aldosteronconcentraties bij patiënten met HFpEF en met pulmonale arteriële druk zoals beoordeeld met cardiale echografie.
- Bepaal of de correlaties tussen renale hemodynamiek en PRAT-volumes verschillend zijn tussen mannen en vrouwen met HFpEF.

Verkennde doelstellingen bevatten:

- Of klinische tekenen en symptomen van congestie correleren met renale flowpatronen op echo en met concentraties van tubulaire schademarkers

- Of atriumfibrilleren de renale arteriële en veneuze flowpatronen beïnvloedt bij patiënten met HFpEF.
- Of de grootte en vorm van andere buikorganen (bijv. pancreas en lever) verschillen bij patiënten met HFpEF.

Onderzoeksoptzet

De huidige studie is een single-center, cross-sectionele, case-control observationele studie. Patiënten met chronisch HFpEF zullen worden gevraagd om deel te nemen, evenals hun partners, indien de onderzoeksarts hen als gezond beschouwt.

Tijdens het eerste bezoek zal schriftelijke toestemming (ICF) worden verkregen van zowel patiënten als gezonde controles. Na de ICF-procedure zullen patiënten en gezonde controles worden gescreend op geschiktheid. Het verkrijgen van ICF en beoordeling van geschiktheid hoeft niet per se op dezelfde dag te gebeuren. Indien dat handiger is, kan een extra bezoek ingepland worden. In alle gevallen hebben deelnemers ten minste 7 dagen bedenktijd. De screening zal alleen op dezelfde dag plaatsvinden als het tekenen van het ICF indien deelnemers reeds mondeling toestemming hebben gegeven ná een bedenktijd van 7 dagen.

Aangezien obesitas sterk gerelateerd is aan een grotere PRAT-dikte, maar PRAT ook kan toenemen bij patiënten met een normaal BMI, streven we ernaar om zowel patiënten met obesitas (BMI >30 kg/m²) als patiënten zonder overgewicht (BMI <25 kg/m²) te includeren. Voor de gezonde controles zullen dezelfde BMI-categorieën worden aangehouden. Bovendien kunnen we hiermee onderscheiden of onze bevindingen sterker gerelateerd zijn aan obesitas of aan HFpEF.

Tijdens de screening worden lengte, gewicht en buikomvang gemeten. Vitale gegevens zullen worden verkregen. Als er in de afgelopen 12 maanden geen echocardiografie is verricht, wordt tijdens de screeningsperiode een nieuwe echocardiografie gemaakt. Een NT pro BNP-concentratie wordt gemeten als dit in de afgelopen 12 maanden niet is gebeurd. Bovendien zal een eGFR worden bepaald om te beoordelen of pre-hydratie nodig is om contrastnefropathie te voorkomen tijdens CT-beeldvorming. Voor gezonde controles zal een echocardiografie worden uitgevoerd om eventuele gelijktijdige structurele hartaandoeningen, zoals hypertrofie, uit te sluiten. Bij beide bezoeken zal een ECG worden gemaakt om onderscheid te maken tussen sinusritme en atriumfibrilleren.

Wanneer patiënten in aanmerking komen voor deelname, wordt het testbezoek gepland binnen 28 dagen na het screeningbezoek.

Tijdens het testbezoek zullen HFpEF-patiënten en gezonde leeftijds-, geslachts- en BMI-gematchte controles op dezelfde dag nierperfusie DCE-CT en renale echografie ondergaan. Gedurende 24 uur voorafgaand aan het testbezoek wordt urine verzameld om de natriurese te evalueren, die typisch een circadiaans ritme heeft en daarom niet kan worden beoordeeld op basis van een spot-urinemonster. Bovendien zal een 24-uurs urinemonster de berekening van de creatinineklaring mogelijk maken, aangezien de schatting van de glomerulaire filtratiesnelheid met alleen serumcreatinine de GFR bij obese personen doorgaans onderschat. Op de dag van DCE-CT en echografie worden ook bloed- en spoturinemonsters afgenomen van zowel de HFpEF-patiënten als de gezonde

controles. Deze monsters worden voorafgaand aan prehydratie verzameld om interferentie van infusie met bloed- en urineresultaten te voorkomen. Een klinische congestiescore, bestaande uit jugulaire veneuze druk, aanwezigheid van crepitaties, mate van perifeer oedeem en aanwezigheid van orthopneu.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemende proefpersonen worden gevraagd om twee keer naar het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) te komen (één keer voor screening, één keer voor testbezoek). Tijdens het testbezoek ondergaan ze een CT-scan van de nieren met contrast, echografie van de nieren, bloedafname en urineverzameling. De risico's die aan deze procedure zijn verbonden zijn zeer beperkt, zeldzaam en omvatten bloeding en infectie voor venapunctie en contactdermatitis voor echogel. Bijwerkingen van CT omvatten overgevoelighedsreacties op contrastmiddelen, waaronder huiduitslag, hypotensie en bronchospasmen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
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)

Inclusiecriteria voor patienten met HFpEF:

1. Bekwaam informed consent te geven
2. Mannelijk en vrouwelijke proefpersonen met een leeftijd >18 jaar
3. Een diagnose van HFpEF gebaseerd op typische klachten, een linkerventrieklejectiefractie >50% in combinatie met 2 van onderstaande criteria.
 - a. verhoogd NTproBNP (BMI <35: ≥ 220 pg/ml, BMI ≥ 35.0 kg/m² ≥ 125 pg/mL
 - b. LAVI >34 ml/m² of LVMI >115g/m² (mannen) of >95g/m² (vrouwen)
 - c. E/e* ≥ 13 or e* gemiddeld <9 cm/s
4. BMI <25 of >30

Inclusie criteria for gezonde controles:

1. Bekwaam informed consent te geven
2. Leeftijd >18 jaar
3. BMI <25 of >30

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria voor patiënten met HFpEF:

1. Amyloïd cardiomyopathie of cardiomyopathie als gevolg van sarcoïdose of M. Fabry, afgeleid uit de medische geschiedenis.
2. Genetische hypertrofische (obstructieve) cardiomyopathie.
3. Ernstige (graad III/III) aortaklepstenose.
4. Vrouwelijke patiënte die zwanger kan en wil worden, of reeds zwanger is op het moment van inclusie.
5. Patiënten die (intermitterende of continue) hemodialyse ondergaan
6. Bewezen overgevoeligheid voor jodiumhoudend contrast of andere contraindicaties voor CT diagnostiek

Exclusiecriteria voor gezonde controles:

1. Diagnose van hart- en vaatziekten, hetzij in de medische geschiedenis, hetzij gediagnosticeerd tijdens screening.
2. Diagnose van diabetes mellitus, gedefinieerd als gebruik van

glucoseverlagende medicijnen

3. Diagnose van hypertensie, gedefinieerd als het gemiddelde van 3 bloeddrukmetingen van >140/90 mmHg bij screening of gebruik van bloeddrukverlagende middelen.

4. Vrouwelijke patiënte die zwanger kan en wil worden, of reeds zwanger is op het moment van inclusie.

5. Bewezen overgevoeligheid voor jodiumhoudend contrast of andere contraindicaties voor CT diagnostiek

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	12-04-2022
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2022
Soort:	Amendement

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

CCMO

ID

NL78282.042.21