

De CRYSTAL studie: CMR van de intraventriculaire flow analyse en genetische fenotypering in hypertrofische cardiomyopathy (HCM): een routekaart voor de chirurgische myectomie procedure.

Gepubliceerd: 10-08-2023 Laatste bijgewerkt: 20-06-2025

Het primaire doel van deze studie is het beoordelen van de wandschuifspanning (wall shear stress) in de uitstroomtractus van de linker ventrikel met behulp van 4D flow CMR bij gezonde controles, asymptomatische HCM-patiënten en voor en na een...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Myocardaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON53188

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CRYSTAL

Aandoening

- Myocardaandoeningen
- Hart- en vaataandoeningen, congenitaal
- Hart therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

(obstructive)hypertrofische cardiomyopathie, Verdikte hartspier

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Cardiothoracale chirurgie

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Netherlands Heart Institute

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 4D-flow CMR, Chirurgische myectomie, Hypertrofische cardiomyopathie (HCM)
Omics

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire onderzoeksvariabele van deze studie is de wandschuifspanning (kracht per eenheid).

Secundaire uitkomstmaten

Eerste secundaire uitkomst: Omics bij HOCM-patiënten

Omics (Tomo-seq en/of nanopore en/of andere omics-techniek) zal informatie opleveren over de genexpressie van ongeveer 10.000 genen, voor ± 200 posities langs ± 2 cm weefselmonsters van patiënten met HCM. De ruwe output resulteert dus in een 10.000 x 200 genexpressie-tabel (genen x positie) voor elk monster van elke patiënt.

Tweede secundaire uitkomst: Hemodynamische parameters bij HOCM-patiënten, HCM-patiënten en controles.

Kinematica (kinetische energie, energieverlies, LV-myocardiale vervorming (door analyse van myocardiale spanning)) en bloedstroom (helicaliteit en vorticeiteit van de bloedstroom) worden verkregen om de LV-stroom te karakteriseren.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hypertrofische cardiomyopathie (HCM) is een erfelijke hartspierziekte gekenmerkt door linkerventrikelhypertrofie (LVH), wat gepaard gaat met een verhoogd risico op levensbedreigende hartritmestoornissen en plotselinge hartdood. HCM gaat gepaard met obstructie van de linkerventrikeluitstroomweg (LVOTO) als gevolg van hypertrofie van het interventriculaire septum, ook wel hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (HOCM) genoemd. Momenteel is echocardiografie de gouden standaard voor de beoordeling van HCM en wordt het meestal gebruikt om chirurgisch ingrijpen bij HOCM te begeleiden, maar het is niet de optimale techniek voor het beoordelen van HCM. Ondertussen is cardiale magnetische resonantie (CMR) een uitgebreide en niet-invasieve beeldvormingstechniek die meer informatie kan verschaffen over het hart van patiënten met HCM. Ondanks het gebruik van beide beeldvormingstechnieken voor de preoperatieve planning van chirurgische myectomie, kan het voor de chirurg nog steeds een uitdaging zijn om de omvang en locatie van het LVOT-weefsel dat bij symptomatische LVOTO chirurgisch moet worden verwijderd, correct te identificeren. Een te voorzichtige excisie kan leiden tot terugkeer van LVOTO, terwijl een te agressieve excisie de hartfunctie na de operatie negatief kan beïnvloeden.

Onlangs is aangetoond dat vierdimensionale (4D) flow CMR betrouwbare kwalitatieve en kwantitatieve evaluatie van de bloedstroom in het hele hart kan bieden. Verschillende 4D flow CMR-studies hebben abnormale bloedstroompatronen en verstoorde kinetiek in het linkerventrikel van HCM-patiënten aangetoond, met name in het LVOT. 4D flow CMR kan daarom een toegevoegde waarde hebben om de locatie en omvang van LVOT-obstructie bij HOCM te karakteriseren, en daardoor een aanvullende rol spelen bij de planning van chirurgische myectomie, in combinatie met routinematige CMR en echocardiografie.

Ten tweede is momenteel onbekend welke moleculaire mechanismen ten grondslag liggen aan de lokale hermodellering in het LVOT die wordt waargenomen bij HOCM-patiënten, als reactie op lokale wandspanning. Met andere woorden, het is onduidelijk in hoeverre lokale genexpressie bij HCM-patiënten verband kan houden met (afwijkingen in) lokale stromingsdynamiek, myocardiale vervorming en myocardiale weefselkenmerken van het LVOT. Op basis van recente ontwikkelingen in RNA-sequentiebepaling is het mogelijk om lokale HCM-genexpressieprofielen te verkrijgen met een hoge ruimtelijke resolutie. Het bepalen van de relatie tussen lokale stroompatronen, myocardiale vervorming en weefselkenmerken van het LVOT, en hoe dit van invloed is op HCM-genexpressie, kan helpen om ons begrip van de HCM-pathogenese te verbeteren.

Alle parameters verkregen uit de CRYSTAL-studie zullen waardevolle niet-invasieve hemodynamische diagnostische parameters toevoegen voor de evaluatie van HCM-patiënten, specifiek voor de timing en planning van myectomie, en postoperatieve evaluatie.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is het beoordelen van de wandschuifspanning (wall shear stress) in de uitstroomtractus van de linker ventrikel met behulp van 4D flow CMR bij gezonde controles, asymptomatische HCM-patiënten en voor en na een chirurgische myectomie bij HOCM-patiënten.

Onderzoeksopzet

De CRYSTAL-studie is een prospectieve beschrijvende studie die wordt uitgevoerd in één centrum en omvat 30 patiënten met HCM en tien gezonde controles. Tien opeenvolgende patiënten met HOCM die in aanmerking komen voor chirurgische myectomie in UMC Utrecht en die voldoen aan de inclusiecriteria, zullen worden opgenomen, evenals 20 volwassen HCM-patiënten die voldoen aan de inclusiecriteria maar geen indicatie hebben voor myectomie. De eerste 18 maanden worden gebruikt voor het opnemen van patiënten en het verkrijgen van CMR-gegevens, en de daaropvolgende zes maanden voor follow-up en analyse van onderzoeken. Na chirurgische myectomie worden alle patiënten gedurende maximaal zes maanden gevolgd of tot het verlies van follow-up, intrekking van toestemming, overlijden of het einde van de studie, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. Prospectieve gegevens worden verzameld van 10 HOCM-patiënten met betrekking tot preoperatieve, perioperatieve en postoperatieve gegevens met betrekking tot chirurgische myectomie. Prospectieve gegevens worden verzameld van 20 HCM-patiënten met betrekking tot hun klinische bezoeken. Er zijn geen verplichte klinische studiebezoeken, de bezoeken worden gepland door de arts op basis van de specifieke behoeften van de patiënt. Tien gezonde volwassen controles zullen worden opgenomen voor 4D flow CMR-gegevens.

De CRYSTAL-studie is een onderzoek dat wordt uitgevoerd in één centrum, namelijk UMC Utrecht, in samenwerking met onderzoekers van WKZ, het Hubrecht Instituut en UNRAVEL. HCM-volwassenen zonder indicatie voor myectomie ($n = 20$), HOCM-patiënten die een chirurgische myectomie ondergaan ($n = 10$) en gezonde volwassen controles ($n = 5$) zullen worden opgenomen in UMC Utrecht. Het Hubrecht Instituut en/of de experimentele cardiologieafdeling van UMC Utrecht zullen hoogstwaarschijnlijk alle verwijderde myocardweefselmonsters en bloedmonsters analyseren.

Inschatting van belasting en risico

We maken gebruik van drie verschillende groepen binnen dit onderzoek. De belasting en risico's verschillen per groep.

HOCM-patiënten die een chirurgische myectomie ondergaan:

o voor de operatief: Alle patiënten zullen de standaard voorbereidingen ondergaan voorafgaand aan de myectomie, inclusief routine CMR en niet-invasieve 4D-flow-beeldvorming, echocardiografie, cardiopulmonaire inspanningstest en

ECG, zoals gebruikelijk in het UMC Utrecht ziekenhuis.

- o Tijdens de operatief: De chirurgische myectomieprocedure zal volgens de klinische praktijk worden uitgevoerd.

- o Follow-up: Alle onderzoeken zullen binnen zes maanden na de myectomie worden herhaald.

- o Deelname aan deze studie brengt minimale belasting voor de deelnemers met zich mee, aangezien alle klinische onderzoeken niet-invasief zijn en geen blootstelling aan straling met zich meebrengen, wat overeenkomt met de standaard klinische praktijk.

- o We zullen de onderzoeken opnieuw beoordelen als er variabelen ontbreken in het verslag van de onderzoeken. Dit proces brengt geen extra belasting met zich mee, aangezien de onderzoeken al zijn uitgevoerd. Bovendien zal de evaluatie worden uitgevoerd met goedgekeurde producten van UMC Utrecht, wat minimale extra risico's met zich meebrengt.

Volwassenen met HCM die geen chirurgische myectomie ondergaan:

- o Alle patiënten zullen standaardzorgonderzoeken ondergaan volgens het UMC Utrecht ziekenhuis, inclusief routine CMR en niet-invasieve 4D-flow-beeldvorming, echocardiografie, cardiopulmonaire inspanningstest en ECG.

- o We zullen de onderzoeken opnieuw beoordelen als er variabelen ontbreken in het verslag van de onderzoeken. Dit proces brengt geen extra belasting met zich mee, aangezien de onderzoeken al zijn uitgevoerd. Bovendien zal de evaluatie worden uitgevoerd met goedgekeurde producten van UMC Utrecht, wat minimale extra risico's met zich meebrengt.

Gezonde volwassenen zonder HCM:

- o Deelname aan dit onderzoek brengt beperkte belasting en risico's met zich mee voor patiënten, omdat het vragenlijsten voor basiskarakteristieken en CMR met aanvullende 4D-flow-metingen omvat. De maximale duur van de CMR-scan is 60 minuten.

- o Deelname aan dit onderzoek brengt minimale belasting met zich mee voor de deelnemers, aangezien alle klinische onderzoeken niet-invasief zijn en geen blootstelling aan straling met zich meebrengen.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584CX
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584CX
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)

- HOCM-patiënten die een chirurgische myectomie ondergaan
- o HOCM-diagnose volgens de 2020 AHA/ACC-richtlijn voor de diagnose en behandeling van patiënten met hypertrofische cardiomyopathie (2). Patiënten met rustende of uitgelokte gradiënten > 50 mm Hg worden over het algemeen beschouwd als de drempelwaarde voor chirurgische myectomie bij patiënten met geneesmiddelresistente symptomen (2).
 - o Patiënten die een chirurgische myectomie ondergaan in UMC Utrecht. Het hartteam (bestaande uit een cardioloog en een cardiothoracaal chirurg) bepaalt of een chirurgische myectomie nodig is.
 - o Basale en midventriculaire HCM.
 - o Geen gelijktijdige chirurgie. De volgende procedures worden niet beschouwd als gelijktijdige chirurgie: MAZE-procedure, resectie van het linkeratriumappendage (LAA), implementatie van een apparaat (pacemaker of ICD).
 - o Patiënten > 18 jaar op het moment van de myectomieprocedure.
 - o Deelname aan de UNRAVEL Biobank.
 - o Bereidheid om de onderzoeksprocedures na te leven en schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven.

Volwassenen met HCM

o HCM-diagnose volgens de 2020 AHA/ACC-richtlijn voor de diagnose en behandeling van patiënten met hypertrofische cardiomyopathie (2). Beeldvorming (2D-echocardiografie of CMR) toont een maximale wanddikte bij end-diastole van > 15 mm basaal of midventriculair, in afwezigheid van een andere oorzaak van hypertrofie. Beperkte hypertrofie (13-14 mm) kan diagnostisch zijn wanneer deze aanwezig is bij familieleden van een patiënt met HCM of in combinatie met een positieve genetische test.

o Patiënten > 18 jaar, indien mogelijk leeftijdsgekoppelde HCM-controleonderwerpen ten opzichte van de patiënten die een chirurgische myectomie ondergaan.

o Deelname aan de UNRAVEL Biobank.

o Bereidheid om de onderzoeksprocedures na te leven en schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven.

Gezonde volwassen controlepersonen

o Patiënten > 18 jaar.

o Bereidheid om de onderzoeksprocedures na te leven en schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

o Algemene contra-indicaties voor CMR.

o Aortaklepstenose van graad > 2.

o Intrinsieke mitralisklepafwijkingen (reumatisch, degeneratief, infectieus en mitralisering verkalking).

o Apicale HCM.

o Gelijktijdige aanwezigheid van andere vormen van aangeboren hartafwijkingen.

o Eerdere hartoperatie, beroerte, percutane coronaire interventie of eerdere alcoholische septale ablatietherapie. o Gelijktijdige operatie bij de groep die een chirurgische myectomie ondergaat.

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	23-11-2023
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	NL84587.041.23