

Beoordeling van de pathofysiologische basis van lokale weefselcompliance met behulp van geaugmenteerde beeldvormingstechnieken ter identificatie van regionale flow dynamiek (LANDMARC): een onderzoek met focus op aorta ascendens

Gepubliceerd: 05-01-2023 Laatste bijgewerkt: 31-08-2024

De LANDMARC-study heeft tot doel de onontdekte relatie tussen de WSS-waarden en de aorta deformatie (strain) te onthullen. Hiermee wordt gestreefd naar een beter begrip van het ontstaan, de pathogenese en de klinische presentatie van hart- en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Aneurysmata en arteriae dissecantia
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON53960

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LANDMARC

Aandoening

- Aneurysmata en arteriae dissecantia

Synoniemen aandoening

aorta aneurysma, aorta dissectie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Health Foundation Limburg

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: - 4D-flow MR, - Aorta deformatie, - Aorta pathologie, - Wandschuifspanning

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- De associatie tussen WSS (peak WSS & WSS gradient) en aortic strain, door gebruik te maken van (4D flow) MR en CT.

Secundaire uitkomstmaten

- De associatie tussen aorta elongatie/aorta strain (eerder via wetenschappelijk onderzoek bewezen voorspellende (hemo)dynamische waarden voor ontwikkeling van aorta ziekten) en de fibroseringsgraad van lokaal cardiovasculair weefsel.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Aorta-pathologie, waaronder aorta-aneurysma en aortadissectie, is een groep potentieel fatale aandoeningen die het gevolg zijn van verzwakking van de aorta-vaatwand. Thoracale aorta-aneurysma (TAA) heeft een incidentie van 5,3 per 100.000 mensen per jaar en een verwacht sterftecijfer van 11,8 procent in de aanwezigheid van een aneurysma groter dan 6 cm. Aortadissectie heeft een incidentie van 5-30 per 1 miljoen mensen per jaar en een sterfterisico van ongeveer 70 procent.

Aortadissectie kan worden geclassificeerd volgens het Stanford-classificatiesysteem: Type A omvat de ascenderende aorta en kan evolueren naar de boog en de thoracoabdominale aorta, Type B omvat de dalende

thoracale of thoracoabdominale aorta distaal van de linker subclavia zonder betrokkenheid van de ascenderende aorta. Type A-dissectie komt veel vaker voor dan Type B-dissectie (2/3e van de gevallen) en vereist een dringende operatie vanwege hogere sterftecijfers, terwijl Type B-dissecties doorgaans conservatief worden behandeld, tenzij ze gepaard gaan met complicaties zoals aanhoudende pijn, aneurysmale expansie en ischemie van organen.

De diameter van de aorta wordt momenteel gebruikt als gouden standaard in internationale richtlijnen voor het voorspellen van aortapathologie (aorta-aneurysma en aortadissectie). Preventief chirurgisch ingrijpen leidt tot positieve resultaten, maar het meest geschikte moment voor profylactische aortavervanging is moeilijk te bepalen. Preventief chirurgisch ingrijpen is daarom alleen beschikbaar voor patiënten met ernstige aortadilatatie. Er is een indicatie voor preventieve chirurgie van de aortawortel en/of aorta ascendens indien een inwendige diameter >55 mm wordt vastgesteld. Eerder ingrijpen bij diameters die deze grenswaarden (45-50 mm) nog niet hebben bereikt, is nodig bij een snelle toename van de diameter (>5 mm per jaar), een getroffen familiegeschiedenis, een significante aortaklepinsufficiëntie en /of zwangerschapswens.

De aortadiameter is echter onvoldoende nauwkeurig gebleken voor het nemen van beslissingen over tijdige preventieve interventies (ter voorkoming van o.a. aorta-aneurysma/dissectie). Dit wordt gestaafd door het feit dat meer dan 90% van de bevolking niet voldoet aan de richtlijnen voor electieve (ascenderende) vervanging en een meerderheid zich presenteert met aortadissecties en rupturen met een diameter beneden de chirurgische afkapwaarde. Bij het focussen op bijvoorbeeld acute Type A aortadissecties (ATAC), vond ongeveer 60% van de ATAC plaats bij patiënten met een gemiddelde aortadiameter <55 mm en werden gemiddelde aortadiameters <50 mm waargenomen bij 40% van de patiënten. Hoewel de fysica van de spanning van de aortawand het gebruik van de aortadiameter ondersteunt als een betrouwbare maatstaf om beslissingen voor profylactische chirurgie te baseren, is het concept van 'one size fits all' uit de gratie geraakt in de cardiothoracale gemeenschap. Er zijn dus aanvullende gegevens nodig en er moeten nieuwe parameters worden ontwikkeld om aortapathologie in een vroege fase beter op te sporen.

Fysiologische toename van de aortalengte maakt deel uit van het fysiologische verouderingsproces, gebaseerd op krachtige pulserende krachten in deze aorta. Dit leidt vervolgens tot afbraak van elastinevezels en dus tot structurele hermodellering. Eerder onderzoek binnen het MUMC+ heeft bevestigd dat deze fysiologische toename van (oplopende) aortalengte een adequate voorspeller is voor aortapathologie, wat in 28% van de gevallen leidt tot preventie van acute situatie. De totale toename van de aortalengte, gebaseerd op CT-metingen, van de leeftijd van 20 tot 80 jaar, bleek ongeveer 66 mm te zijn bij vrouwen en 59 mm bij mannelijke patiënten. Bovendien kunnen verschillende percentages van toename gerelateerd zijn aan verschillende specifieke aortasegmenten: 142% opstijgende aorta en 169% aortaboog.

Verder blijkt uit aanvullende onderzoeksprojecten binnen het MUMC+ dat de toename van de aortalengte locatieafhankelijk is. Door extra markeringen aan te brengen op de stijgende aorta, kon longitudinale deformatie (de verlenging geproduceerd door externe spanning) worden gemeten tussen deze bevestigde oriëntatiepunten. Hierdoor werd een significant verschil waargenomen tussen de buitenste en binnenste kromming van de opstijgende aorta. Voor een beter begrip van de aspecten van (locatieafhankelijke) fysiologische toename van de (oplopende) aortalengte zijn gegevens over hemodynamica bijzonder belangrijk gebleken, vanwege de associatie met onder andere hypertensie.

4D-flow MR (vierdimensionale stroom magnetische resonantie beeldvorming) biedt uitgebreid inzicht in de hemodynamica van de aorta (wandschuifspanning (Wall Shear Stress (WSS)), stroomexcentriciteit, stroomvorticeit). Binnen het MUMC+ zijn al 4D-stroomsequenties geïmplementeerd, waardoor de projectgroep al aantoonbare expertise heeft met deze metingen. Op deze manier werden meer asymmetrisch verdeelde piek WSS-waarden bij de buitenste kromming en verminderde WSS-waarden bij de binnenste kromming ontdekt, evenals een positieve WSS-gradiënt van de sinotubulaire junctie naar de proximale opstijgende aorta. De exacte relatie tussen de WSS-waarden (en andere belangrijke hemodynamische parameters (bijvoorbeeld stroom-excentriciteit en stroomvorticeit)) en dynamische aorta-informatie (met name longitudinale rek), blijft echter onontdekt.

Doel van het onderzoek

De LANDMARC-study heeft tot doel de onontdekte relatie tussen de WSS-waarden en de aorta deformatie (strain) te onthullen. Hiermee wordt gestreefd naar een beter begrip van het ontstaan, de pathogenese en de klinische presentatie van hart- en vaatziekten (met focus op aortapathologie).

De LANDMARC-study zal plaatsvinden in lijn met de FIBAA-bank ('Correlatie tussen cardiovasculaire FIBroseringsgraad en Aorta elongatie, dilatatie en Atria dilatatie (FIBAA-bank): een biobank & databank onderzoek met focus op aorta en atria' (METC-nummer 2022 -3164)). FIBAA-bank wordt ook uitgevoerd onder supervisie van Dr. E Bidar (afdeling Cardiothoracale Chirurgie MUMC+) en is ook gebaseerd op het concept dat (hemo)dynamische processen verantwoordelijk zijn voor de ontwikkeling van cardiovasculaire pathologie.

FIBAA-bank toont aan dat aanpassingen van cardiovasculaire cellen gebaseerd zijn op veranderingen in (hemo)dynamische waarden/processen, en dat biomechanische interacties belangrijk zijn voor de functionele aanpassingen van deze cellen. Het toont ook aan dat de balans tussen mechanische stress en weefseigenschappen wordt verstoord wanneer cardiovasculaire pathologie optreedt, wat zich manifesteert door aantasting van weefselspecifieke kenmerken binnen begrippen als elasticiteit en compliantie. De FIBAA-bank richt zich vooral op de correlatie van de mate van weefselfibrose met de mate van aorta-elongatie. De LANDMARC-study heeft echter tot doel deze uitkomsten te koppelen aan parameters (WSS-waarden) die zijn afgeleid van geavanceerde

multimodale beeldvormingstechnieken die specifiek voor dit doel worden gebruikt. Op deze manier kan onze hypothese, die stelt dat verhoogde aorta WSS-waarden inderdaad leiden tot verhoogde (oplopende) aorta deformatie, worden onderzocht.

In combinatie met gegevens van de FIBAA-bank zal de LANDMARC-study nauwkeurigere informatie opleveren voor toekomstige risicostratificatiemodellen voor cardiovasculaire pathologie (met focus op aortaziekte).

Primaire doelstelling:

- Het aantonen van de associatie tussen WSS (peak WSS & WSS gradient) en aortic strain, door gebruik te maken van (4D flow) MR en CT.

Secundaire doelstelling:

- Het aantonen van de associatie tussen aorta elongatie/aorta strain (eerder via wetenschappelijk onderzoek bewezen voorspellende (hemo)dynamische waarden voor ontwikkeling van aorta ziekten) en de fibroseringsgraad van lokaal cardiovasculair weefsel.

Additionele doelstellingen:

- Het aantonen van de associatie tussen WSS (piek WSS en WSS gradiënt) (via 4D-flow MR en CT) en aortadiameter.
- Het aantonen van de associatie tussen flowcurves (via 4D-flow MR en CT) en exacte locatie van aorta-verlenging.

Onderzoeksopzet

Het betreft een prospectief cohort, single-center studie. Hierbij zullen 4D-flow MR en CT worden gebruikt om preciezere gegevens te verkrijgen over (hemo)dynamische processen binnen het cardiovasculaire systeem. Er worden meerdere beeldvormingstechnieken gebruikt, zodat individuele voordelen van technieken (bijv. temporele en spatiële resolutie) kunnen worden samengevoegd en voordelen zullen toenemen. Verkregen gegevens kunnen vervolgens worden gecombineerd met gegevensextractie uit de het lopende biobank-onderzoek (FIBAA) om een beter inzicht te krijgen in de oorsprong, pathogenese en klinische presentatie van hart- en vaatziekten.

Het onderzoek vindt plaats in het MUMC+ binnen de afdelingen Cardiothoracale Chirurgie, Radiologie en Cardiologie.

Inschatting van belasting en risico

De LANDMARC-study vindt plaats in lijn met de FIBAA-bank, die al METC-goedkeuring heeft gekregen (METC-nummer 2022-3164).

Via de LANDMARC studie ondergaan patiënten postoperatief aanvullende beeldvorming. Dit betreft een MRI-scan van de thoracale aorta met aanvullende 4D-flow metingen en een postoperatieve CT-scan (CT thoracale aorta). Deelnemers ondergaan dus meer geavanceerde beeldvormingstechnieken dan nodig zou zijn volgens algemene/reguliere follow-up. Een (4D-flow) MRI-scan brengt geen risico's met zich mee op het gebied van straling, maar kost enkel extra tijd (per scan 45-60 minuten). Er wordt gestreefd deze scan te combineren met reguliere follow-up afspraken, zodat patiënten geen additionele bezoeken hoeven te brengen aan het ziekenhuis. Een CT-scan kost extra tijd (5-10 minuten) en brengt extra stralingsbelasting met zich mee. De geschatte effectieve dosis zal minder zijn dan 10 mSv per scan. Deze effectieve dosis zal dezelfde zijn als de effectieve dosis die wordt gebruikt in de reguliere patiëntenzorg. Daarom wordt op basis van deze scan geen verhoogd risico of complicatiepercentage verwacht.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
MAASTRICHT 6229 HX
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
MAASTRICHT 6229 HX
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 die een openhartoperatie hebben ondergaan en hebben deelgenomen aan de FIBAA-bank.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten met een abnormale aangeboren cardiothoracale anatomie, met uitzondering van de aanwezigheid van een bicuspide aortaklep
- Patiënten met een voorgeschiedenis van chemotherapie of radiotherapie in de thoracale regio
- Patiënten met een leeftijd >80 jaar
- Patiënten met een gewicht >120 kg
- Patiënten met een contra-indicatie voor MRI volgens het MUMC+ ODIN protocol nr. 004952
- Patiënten met een verminderde nierfunctie (GFR <30)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Preventie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 24-04-2023
Aantal proefpersonen: 65
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-01-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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
ClinicalTrials.gov	NCT05655767
CCMO	NL82141.068.22