

Geavanceerde cardiale magnetische resonantie beeldvorming voor de beoordeling van obstructieve coronaire hartziekte: ADVOCATE-CMR; Geavanceerde cardiale magnetische resonantie beeldvorming voor de beoordeling van obstructieve coronaire hartziekte bij patiënten met eerdere CAD: ADVOCATE-CMR 2

Gepubliceerd: 17-04-2024 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Primaire doelstelling: Het valideren van de nieuwe, niet-invasieve QP-CMR-beeldvorming tegen invasieve gouden standaard FFR voor detectie van obstructieve CAD. Secundaire doelstellingen: 1) Het valideren van de nieuwe, niet-invasieve stress-T1...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56707

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ADVOCATE-CMR en ADVOCATE-CMR 2

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

Synoniemen aandoening

Arteriosclerotische hartziekte; Vernauwde hartslagaders

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amsterdam UMC

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cardiale magnetische resonantie, Coronaire hartziekte, Myocardiale ischemie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunt: Diagnostische nauwkeurigheid (gevoeligheid, specificiteit, nauwkeurigheid, oppervlakte onder de curve [AUC], positief voorspellende waarde [PPV], negatief voorspellende waarde [NPV]) van QP-CMR (stress MBF, stress rMBF, MPR en rMPR) om obstructieve CAD te detecteren, zoals gedefinieerd door FFR

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten: 1) Diagnostische nauwkeurigheid (gevoeligheid, specificiteit, nauwkeurigheid, AUC, PPV, NPV) van stress-T1-activiteit in kaart brengen om obstructieve CAD te detecteren, zoals gedefinieerd door FFR; 2) Diagnostische nauwkeurigheid (gevoeligheid, specificiteit, nauwkeurigheid, AUC, PPV, NPV) van OS-CMR (B-MORE) om obstructieve CAD te detecteren, zoals gedefinieerd door FFR; 3) Head-to-head vergelijking van diagnostische nauwkeurigheid (gevoeligheid, specificiteit, nauwkeurigheid, AUC, PPV, NPV) van QP-CMR (stress MBF, stress rMBF, MPR, rMPR), stress T1 mapping activiteit,

OS- CMR (B-MORE) en conventionele visuele beoordeling van GBCA-gebaseerde first-pass perfusiebeeldvorming om obstructieve CAD te detecteren, zoals gedefinieerd door FFR; 4) Diagnostische nauwkeurigheid (gevoeligheid, specificiteit, nauwkeurigheid, AUC, PPV, NPV) van QP-CMR (stress MBF, stress rMBF, MPR en rMPR) om obstructieve CAD te detecteren, zoals gedefinieerd door iFR en Pd/Pa in rust; 5) Diagnostische nauwkeurigheid (gevoeligheid, specificiteit, nauwkeurigheid, AUC, PPV, NPV) van stress-T1-reactiviteit in kaart brengen om obstructieve CAD te detecteren, zoals gedefinieerd door iFR en Pd/Pa in rust; 6) Diagnostische nauwkeurigheid (gevoeligheid, specificiteit, nauwkeurigheid, AUC, PPV, NPV) van OS-CMR (B-MORE) om obstructieve CAD te detecteren, zoals gedefinieerd door iFR en Pd/Pa in rust; 7) Head-to-head vergelijking van diagnostische nauwkeurigheid (gevoeligheid, specificiteit, nauwkeurigheid, AUC, PPV, NPV) van QP-CMR (stress MBF, stress rMBF, MPR, rMPR), stress T1 mapping-reactiviteit, OS-CMR (B -MORE) en conventionele visuele beoordeling van op GBCA gebaseerde first-pass perfusiebeeldvorming om obstructieve CAD te detecteren, zoals gedefinieerd door iFR en Pd/Pa in rust.

Relatie van stress en rust MBF en rMBF, MPR en rMPR, stress T1 mapping en B-MORE naar Seattle Angina Questionnaire (SAQ)-7 Samenvattende score, SAQ-7 Angina Frequency-score, SAQ-7 Physical Limitation-score en SAQ-7 Quality of Life-score (voor en na revascularisatie) en score op de Rose Dyspnoe-schaal; 8) Prognostische waarde van QP-CMR (stress-MBF, stress-rMBF, MPR en rMPR), stress-T1-reactiviteit in kaart brengen en OS-CMR (B-MORE) bij het voorspellen van het optreden van een A) samenstelling van cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct, ischemie gedreven coronaire revascularisatie of beroerte; B)

composiet van een myocardinfarct of door ischemie veroorzaakte coronaire revascularisatie; C) samenstelling van cardiovasculaire dood, beroerte of hartinfarct; D) hartinfarct; E) Door ischemie veroorzaakte coronaire revascularisatie; F) beroerte; G) Overlijden door welke oorzaak dan ook; H) Cardiovasculaire dood

Tertiaire eindpunten: 1) Diagnostische nauwkeurigheid (gevoeligheid, specificiteit, nauwkeurigheid, AUC, PPV, NPV) van QP-CMR (stress MBF, stress rMBF, MPR en rMPR), stress T1 mapping-activiteit en B-MORE om MVD te detecteren, zoals gedefinieerd door CFR; 2) Diagnostische nauwkeurigheid (gevoeligheid, specificiteit, nauwkeurigheid, AUC, PPV, NPV) van QP-CMR (stress MBF, stress rMBF, MPR en rMPR), stress T1 mapping-activiteit en B-MORE om onderscheid te maken tussen MVD (zoals gedefinieerd door CFR) en obstructieve CAD met 3 bloedvaten; 3) Verandering in stress en rust MBF en rMBF, MPR en rMPR, stress T1 mapping en B-MORE voor en na revascularisatie; 4) Kosten en proceduretijd van QP-CMR, stress-T1 mapping-activiteit en OS-CMR vergeleken met ICA

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Obstructieve coronaire hartziekte (CAD) omvat de vorming van atherosclerotische plaques in het lumen van kransslagaders, wat een mismatch tussen vraag en aanbod van zuurstof veroorzaakt en bijgevolg leidt tot terugkerende, voorbijgaande episoden van pijn op de borst (angina pectoris), als gevolg van myocardischemie. Vroegtijdige diagnose van obstructieve CAD maakt snelle start van gerichte behandeling mogelijk, verbetert de levenskwaliteit van de patiënt,

vergemakkelijkt revalidatie, versnelt een snelle terugkeer naar de vroegere sociaal-economische omgeving en verlaagt de kosten voor de samenleving. Invasieve coronaire angiografie (ICA) wordt beschouwd als de *gouden standaard* om obstructieve CAD te detecteren en meerdere onderzoeken hebben aangetoond dat coronaire revascularisaties door ischemie moeten worden aangestuurd, zoals gemeten aan de hand van fractionele flowreserve (FFR), om de symptomen te verlichten en de uitkomst te verbeteren. Bij tweederde van de vrouwen en bij een derde van de mannen vertoont ICA echter geen obstructieve CAD. Daarom is tot 60% van de huidige diagnostische ICA-procedures onnodig, terwijl patiënten wel worden blootgesteld aan het mogelijke risico van een ICA. Daarom zal een betrouwbaar niet-invasief screeningsinstrument om patiënten met obstructieve CAD te onderscheiden van patiënten zonder obstructieve CAD onnodige ICA voorkomen en daardoor de kosten aanzienlijk verlagen, de capaciteit van katheterisatielaboratoria vergroten en een efficiënt gebruik van de infrastructuur voor meer gerichte procedures bevorderen. Stressperfusie cardiovasculaire magnetische resonantie (CMR) beeldvorming is de door de richtlijnen aanbevolen niet-invasieve test voor de detectie van obstructieve CAD. In de dagelijkse klinische praktijk wordt CMR bij stressperfusie over het algemeen geëvalueerd door visuele beoordeling van first-pass-perfusiebeelden, waarbij de hypo-geperfuseerde myocardsegmenten een vertraagde wash-in-kinetiek op gadoliniumbasis (GBCA) vertonen tijdens de first-pass. Nieuwe technische ontwikkelingen maken absolute kwantificering van de myocardiale bloedstroom mogelijk (kwantitatieve perfusie CMR; QP-CMR) en meer recentelijk is voor dit doel een nieuw, volledig geautomatiseerd, pixelgewijs dual-bolus QP-framework opgezet. Bovendien hebben de nieuwste ontwikkelingen verschillende methoden voor de beoordeling van CAD gecreëerd, zonder de noodzaak van een GBGA, zoals het in kaart brengen van stress T1 reactiviteit en zuurstofgevoelige CMR (OS-CMR) door middel van ademhalingsmanoeuvres. Deze methoden kunnen de noodzaak van exogene toediening van een gadolinium gebaseerde contrastmiddel (GBGA) in de klinische routine ondervangen, waardoor de diagnosestelling van patiënten met vermoedelijk obstructief CAD eenvoudiger, minder invasief, tijd efficiënt en kosteneffectief zal worden. Daarnaast vereist OS-CMR met ademhalingsmanoeuvres geen exogene toediening van vaatverwijdende medicatie (zoals bijvoorbeeld adenosine). Een dergelijke naald- en GBGA-vrije aanpak zal het comfort en de veiligheid van de patiënt vergroten tijdens het CMR-onderzoek voor ischemiedetectie. Hoewel deze technische ontwikkelingen gebruik maken van standaard, door de regelgeving goedgekeurde, CMR-sequenties voor beeldacquisitie, vereisen ze een goede klinische validatie tegen de momenteel aanbevolen invasieve gouden standaard. De onderzoeken zijn gericht op het valideren van de volledig geautomatiseerde QP-CMR, stress-T1-mapping-activiteit en OS-CMR met ademhalingsmanoeuvres tegen fractionele stroomreserve (FFR) als gouden standaard, om obstructieve coronaire hartziekte (CAD) te detecteren in een echte wereldpopulatie van symptomatische patiënten met angina pectoris met vermoedelijk of bekend CAD (respectievelijk ADVOCATE-CMR en ADVOCATE-CMR 2). Bovendien zullen we de diagnostische prestaties van op GBGA gebaseerde (volledig geautomatiseerde QP-CMR) en niet-GBGA-gebaseerde (stress-T1 mapping-activiteit en

OS-CMR-beeldvorming met ademhalingsmanoeuvres) vergelijken methoden voor niet-invasieve ischemiedetectie bij patiënten met vermoedelijke obstructieve CAD. Bovendien zullen we deze CMR-parameters valideren aan de hand van invasief gemeten coronaire flowreserve (CFR) om microvasculaire dysfunctie (MVD) te detecteren en de prestaties ervan te beoordelen om onderscheid te maken tussen obstructieve CAD en MVD uit 3 vaten, wat een uitdaging is bij het gebruik van standaard CMR-beeldvorming in de huidige klinische praktijk. We zullen ook QP-CMR, stress-T1-activiteit in kaart brengen en OS-CMR-maatregelen correleren met klinische resultaten op de korte en lange termijn en zullen de impact van revascularisatie op CMR-afgeleide MBF, myocardiale perfusiereserve (MPR), stress-T1-mapping activiteit en myocardiale oxygenatie uitgebreid beoordelen. Dit zal een belangrijk pathofysiologisch inzicht geven in de momenteel aanbevolen behandelingsstrategieën bij patiënten met obstructieve CAD en daarom de start zijn van nieuwe onderzoeken die gericht zijn op het optimaliseren van het patiëntenbeheer, om zo de klinische resultaten te verbeteren. Op basis van onze resultaten verwachten we een goed gevalideerde, tijdefficiënte en kosteneffectieve diagnostische workflow op te zetten die beschikbaar is voor een breed scala aan algemene CMR-diensten die CMR uitvoeren. Ten slotte kunnen deze verbeteringen ervoor zorgen dat CMR een effectieve, potentieel naaldvrije, niet-invasieve poortwachter wordt (die functionele maatregelen biedt) voor ICA bij patiënten met vermoedelijk obstructieve CAD en een alternatief kan worden voor conventionele invasieve, op straling gebaseerde, strategieën.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: Het valideren van de nieuwe, niet-invasieve QP-CMR-beeldvorming tegen invasieve gouden standaard FFR voor detectie van obstructieve CAD.

Secundaire doelstellingen: 1) Het valideren van de nieuwe, niet-invasieve stress-T1-mapping-activiteit-beeldvorming tegen invasieve gouden standaard FFR voor detectie van obstructieve CAD; 2) Het valideren van de nieuwe, niet-invasieve OS-CMR-beeldvorming met ademhalingsmanoeuvres tegen invasieve gouden standaard FFR voor detectie van obstructieve CAD; 3) Vergelijken (head-to-head) van de diagnostische nauwkeurigheid van de nieuwe, niet-invasieve QP-CMR-beeldvorming, stress-T1-mapping-activiteit, OS-CMR-beeldvorming met ademhalingsmanoeuvres en de conventionele visuele beoordeling van op GBCA gebaseerde first-pass perfusiebeeldvorming om obstructieve CAD te detecteren (gedefinieerd door invasieve FFR); 4) Om de nieuwe, niet-invasieve QP-CMR-beeldvorming, stress-T1-mapping-activiteit en OS-CMR-beeldvorming te valideren met ademhalingsmanoeuvres tegen invasieve iFR en Pd/Pa in rust voor detectie van obstructieve CAD; 5) Vergelijken (head-to-head) van de diagnostische nauwkeurigheid van de nieuwe, niet-invasieve QP-CMR-beeldvorming, stress-T1-mapping-activiteit, OS-CMR-beeldvorming met ademhalingsmanoeuvres en de conventionele visuele beoordeling van GBCA-gebaseerde first-pass perfusie beeldvorming om

obstructieve CAD te detecteren (gedefinieerd door invasieve iFR en Pd/Pa in rust); 6) Om QP-CMR te correleren, stress-T1-reactiviteit en OS-CMR-maatregelen in kaart te brengen met klinische resultaten op de korte en lange termijn (angina-gerelateerde symptomen, functie en kwaliteit van leven, allemaal doodsoorzaken, cardiovasculaire sterfte, beroerte, hartinfarct en ischemie-gedreven coronaire revascularisatie)

Tertiaire doelstellingen: 1) Valideren van de QP-CMR-beeldvorming, stress-T1-reactiviteit in kaart brengen en OS-CMR-beeldvorming met ademhalingsmanoeuvres tegen invasief gemeten coronaire flowreserve (CFR) voor detectie van microvasculaire dysfunctie (MVD); 2) Om de prestaties van QP-CMR-beeldvorming te beoordelen, stress-T1-karteringsreactiviteit en OS-CMR-beeldvorming met ademhalingsmanoeuvres om onderscheid te maken tussen obstructieve CAD en MVD met 3 vaten; 3) Het bestuderen van de verandering in stress- en rust-MBF en rMBF, MPR en rMPR (beoordeeld door QP-CMR), stress-T1-reactiviteit in kaart brengen en B-MORE (beoordeeld door OS-CMR met ademhalingsmanoeuvres) na coronaire revascularisatie; 4) Om de proceduretijd te bepalen en de kosten van QP-CMR te analyseren, benadrukt u de reactiviteit van T1 en OS-CMR (in vergelijking met ICA).

Onderzoeksopzet

Single-center observationele prospectieve cross-sectionele cohortstudie uitgevoerd in de Amsterdam Universitair Medische Centra - Locatie VUmc.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten zullen op geen enkele wijze profiteren van deelname aan het onderzoek. CMR-resultaten hebben geen invloed op klinische beslissingen met betrekking tot diagnose, behandeling of enig aspect van patiëntenbeheer. Daarom zal de CMR een niet-invasief onderzoek zijn dat aanvullend zal zijn en volledig gescheiden zal zijn van de standaard klinische diagnostische en therapeutische procedures. Risico's verbonden aan deelname zijn minimaal. Niettemin is er een kleine kans op ernstige bijwerkingen tijdens intraveneuze of intracoronaire infusie van adenosine en/of GBCA. Nadelen van deelname zijn ook minimaal, maar omvatten tijd (d.w.z. CMR-onderzoeken voorafgaand aan en na ICA, FFR-meting en telefoontjes voor klinische follow-up) en mogelijk een ongemakkelijk gevoel als gevolg van toediening van adenosine en/of GBCA. Alle onderzoeksprocedures, behalve OS-CMR, worden routinematig uitgevoerd in het Amsterdam UMC, locatie VUmc voor klinische en/of onderzoeksdoeleinden.

Contactpersonen

Publiek

Amsterdam UMC

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1091HV
NL

Wetenschappelijk

Amsterdam UMC

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1091HV
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)

ADVOCATE-CMR:

- Vermoedelijk obstructieve CAD
- Geen gedocumenteerde voorgeschiedenis van CAD
- Klinische verwijzing voor ICA volgens de beslissing van de verwijzende arts
- Leeftijd ≥ 18 jaar
- Ondertekende geïnformeerde toestemming

ADVOCATE-CMR 2:

- Vermoedelijk obstructieve CAD
- Eerder myocardinfarct en/of percutane coronaire interventie, minimaal 3 maanden eerder

- Klinische verwijzing voor ICA volgens de beslissing van de verwijzende arts
- Leeftijd ≥ 18 jaar
- Ondertekende geïnformeerde toestemming

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

ADVOCATE-CMR:

- Acuut coronair syndroom
- Voorgeschiedenis van coronaire revascularisatie (percutane coronaire interventie of coronaire bypassoperatie)
- Voorgeschiedenis van CAD of acuut coronair syndroom (myocardinfarct, onstabiele angina pectoris)
- Gebruik van sildenafil of dipyridamol dat niet kan worden beëindigd
- Zwangerschap of borstvoeding
- Allergische reactie op geïodeerd contrast
- Gelijktijdige of eerdere (binnen de afgelopen 30 dagen) deelname aan andere onderzoeken waarbij interventionele geneesmiddelen worden gebruikt
- Uitgebreide comorbiditeiten (d.w.z. kanker, andere ernstige chronische ziekten)
- Contra-indicatie voor CMR met GBCA (waaronder ernstige claustrofobie, MR-onveilige implantaten/apparaten of MR-voorwaardelijke apparaten die niet geschikt zijn voor 3T-scanner, ernstig nierfalen met $eGFR < 30$ ml/min/1,73 m², bekende overgevoeligheid voor GBCA)
- Contra-indicaties voor het gebruik van adenosine (waaronder overgevoeligheid voor adenosine/dipyridamol/regadenoson, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, 'sick-sinus'-syndroom, sinus-bradycardie (hartslag < 40 bpm), lang-QT-syndroom, ernstige hypertensie ($> 220/120$ mmHg), systolische bloeddruk < 90 mmHg, gelijktijdig gebruik van dipyridamol, ernstig astma of ernstige chronische obstructieve longziekte)

ADVOCATE-CMR 2:

- Acuut coronair syndroom
- Geschiedenis van coronaire bypassoperatie
- Gebruik van sildenafil of dipyridamol dat niet kan worden beëindigd
- Zwangerschap of borstvoeding
- Allergische reactie op geïodeerd contrast
- Gelijktijdige of eerdere (binnen de afgelopen 30 dagen) deelname aan andere onderzoeken waarbij interventionele geneesmiddelen worden gebruikt
- Uitgebreide comorbiditeiten (d.w.z. kanker, andere ernstige chronische ziekten)
- Contra-indicatie voor CMR met GBCA (waaronder ernstige claustrofobie, MR-onveilige implantaten/apparaten of MR-voorwaardelijke apparaten die niet geschikt zijn voor 3T-scanner, ernstig nierfalen met $eGFR < 30$ ml/min/1,73 m², bekende overgevoeligheid voor GBCA)

- Contra-indicaties voor het gebruik van adenosine (waaronder overgevoeligheid voor adenosine/dipyridamol/regadenoson, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, 'sick-sinus'-syndroom, sinus-bradycardie (hartslag <40 bpm), lang-QT-syndroom, ernstige hypertensie (> 220/120 mmHg), systolische bloeddruk <90 mmHg, gelijktijdig gebruik van dipyridamol, ernstig astma of ernstige chronische obstructieve longziekte)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-03-2024

Aantal proefpersonen: 302

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-04-2024

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	NL84828.015.23