

De rol van de long vasculatuur in de Fontan circulatie

Gepubliceerd: 12-06-2015 Laatste bijgewerkt: 14-06-2024

Primaire doelstellingen:- Het bepalen van het effect van pulmonale vasodilatatie op geïndexeerde cardiac output tijdens gesimuleerde inspanning.- Het karakteriseren van de structurele eigenschappen van kleine pulmonale arteriën .Secondaire...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hartaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON44674

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fontan HC

Aandoening

- Hartaandoeningen, congenitaal
- Hart- en vaataandoeningen, congenitaal
- Longvaataandoeningen

Synoniemen aandoening

Fontan, totale cavopulmonale connectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fontan, oct, pulmonale vasculatuur, stikstofmonoxide

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Verschil in geïndexeerd hart-minuut-volume (l/min/m²) tussen conditie 2 en conditie 3

- Aanwezigheid van intima laesies in de kleine pulmonale arteriën

Secundaire uitkomstmaten

Parameters afkomstig van de hemodynamische bepalingen:

- drukken vena cavae, Fontan conduit, pulmonale arteriën
- pulmonale wiggedruk
- drukken mono ventrikel en aorta
- berekende flows en weerstanden: zoals pulmonale flow, pulmonale/systemische flow ratio, geïndexeerde longvaatweerstand en systeemvaatweerstand

Parameters afkomstig van de pulmonale optische coherentietomografie

- totale wanddikte kleine pulmonale arteriën
- dikte intima kleine pulmonale arteriën
- dikte media kleine pulmonale arteriën
- oppervlakte lumen kleine pulmonale arteriën
- oppervlakte fibrose kleine pulmonale arteriën

Parameters afkomstig van trans-thoracale echocardiografie uitgevoerd tijdens de

studieprocedure

- ventrikel functie
- klep functie

Demografische, klinische en functionele parameters afkomstig van standaard onderzoeken in het kader van de reguliere patiëntenzorg voor Fontan patienten

- patient geschiedenis; zoals vorige operaties
- demografische parameters; zoals leeftijd, geslacht, diagnose, tijd sinds

Fontan operatie

- NYHA functional class
- ergometrie testen: VO2 max
- longfunctie testen: FVC, FEV1
- hemodynamische parameters van eerdere hartcatheterisaties
- cardiovasculaire magnetische resonantie beeldvorming: diastolische en eind-diastolische slag volumes, ejectie fractie van mono ventrikel

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De Fontan circulatie is een definitieve chirurgische palliatie voor patienten met aangeboren hartafwijkingen waarbij een biventriculaire correctie niet mogelijk is. De Fontan circulatie resulteert in een non-fysiologische pre- en afterload van het mono ventrikel, chronisch verhoogde systeem veneuze drukken en een chronische non-pulsatiele flow in het pulmonale vaatbed. Sinds de Fontan operatie is geïntroduceerd in de jaren 70 van de vorige eeuw hebben verbeterde patiënt selectie, chirurgische strategieën, operatie technieken en peri-operatieve zorg geleid tot verbeterde korte termijn overleving van deze patienten.

Echter met een groeiende populatie van Fontan patienten die volwassen

worden en langer onder controle staan, lijkt het dat er een graduele verslechtering optreedt van de Fontan circulatie, uiteindelijk resulterend in de 'failing' Fontan circulatie. Deze situatie wordt getekend door het optreden van protein-losing enteropathy, plastische bronchitis, ascites, levercirrose en lever maligniteiten, ventrikel dysfunctie en een laag hart-minuut-volume. Er zijn meerdere factoren geopperd die bijdragen aan de verslechtering van de Fontan circulatie. Echter recentelijk is er gehypothetiseerd dat de longcirculatie de gemeenschappelijke deler kan zijn in deze processen. Tot op vandaag zijn de medische en chirurgische behandel opties om de verslechtering van de Fontan circulatie tegen te gaan of te stoppen extreem gelimiteerd. Er zijn indicaties dat de longcirculatie van groot belang is in de Fontan circulatie. Omdat een sub-pulmonaal ventrikel afwezig is om bloed door het longvaatbed te pompen is een lage longvaatweerstand een vereiste. Het is aangetoond dat over tijd de longvaatweerstand geleidelijk stijgt, het pathofysiologische mechanisme wat hieraan ten grondslag ligt moet nog worden opgehelderd. Wanneer de longvaatweerstand stijgt komt er minder bloed terug in het mono ventrikel, dit zorgt voor een verlaagde preload. Het is voorgesteld dat een verminderde preload de controlerende en beperkende factor van het hart-minuut-volume is in de Fontan patiënt.

Normaal is pulsatiele long flow belangrijk voor de afgifte van stikstofmonoxide (NO) afkomstig van vaatendotheel, welke vasodilatatie induceert en de longvaatweerstand verlaagt. De non-pulsatiele flow in de Fontan circulatie zou endotheel dysfunctie kunnen induceren, geassocieerd met gecompromitteerde vasodilatatie capaciteit, ongewenste vaatwand remodelering en een lokaal pro-trombotisch milieu op de langere termijn.

Structurele veranderingen in het longvaatbed en en veranderde longvaat hemodynamiek kunnen een rol spelen in het beperkte inspanningsvermogen van Fontan patienten. Echter, de precieze rol van de longvasculatuur hierin dient nog aangetoond te worden.

Optische coherentietomografie (OCT) en pulmonale vasodilatatie testen tijdens hartcatheterisatie zijn middelen om de rol van de longvasculatuur in vivo aan te tonen. OCT is een optische beeldvormingsmodaliteit verwerkt in een catheter die nabij-infrarood licht gebruikt. Het creëert een beeld van de vaatwand door optische verstrooiing. OCT heeft een resolutie die een factor 10 hoger is dan intravasculair ultrageluid en kan in vivo vasculaire laesies en structurele vaatwand remodelering diagnosticeren. OCT in pulmonale arteriën is gebruikt voor de diagnostiek van perifere long thrombi en om de morfologie van pulmonale arteriën te bepalen. Tot op vandaag is pulmonale vaatwand karakterisatie middels OCT in Fontan patienten niet beschreven.

Pulmonale vasodilatatie testen middels NO zijn gangbaar in de reguliere patiëntenzorg met betrekking tot longvaatziekten. NO wordt regelmatig toegediend aan Fontan patiënten post-operatief. Echter weinig is bekend over de effecten van NO op de langere termijn tijdens follow-up van Fontan patienten. Één studie heeft de effecten van geïnhalede NO tijdens hartcatheterisatie (N=15) op middellange termijn na de Fontan operatie beschreven. (onder narcose, mediaan 12 jaar oud, mediaan 9 jaar na Fontan operatie). Deze studie rapporteerde dat de longvaatweerstand significant daalde na toediening van NO.

De mogelijke bevorderlijke effecten van geïnhaleerde NO op het hart-minuut-volume tijdens (farmacologische gesimuleerde) inspanning (met dobutamine) zijn niet beschreven in Fontan patienten en staan daarom onder belangstelling.

Samenvattend, het bepalen van de structurele en functionele eigenschappen van de longvasculatuur in de Fontan circulatie zou de longcirculatie kunnen identificeren als een toekomstig behandel-target en kan aanwijzingen geven voor nieuwe behandelstrategieën om de lange termijn follow-up te verbeteren in deze patiënten.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

- Het bepalen van het effect van pulmonale vasodilatatie op geïndexeerde cardiac output tijdens gesimuleerde inspanning.
- Het karakteriseren van de structurele eigenschappen van kleine pulmonale arteriën .

Secondaire doelstellingen:

- Het exploreren van het effect van pulmonale vasodilatatie tijdens gesimuleerde inspanning op hemodynamische eigenschappen (zoals geïndexeerde longvaatweerstand, eind-diastolische druk mono ventrikel)
- Het exploreren van het effect van pulmonale vasodilatatie tijdens gesimuleerde inspanning op ventrikel- en klepfunctie (gebaseerd op echocardiografie)
- Het exploreren van de relatie tussen hemodynamische eigenschappen (van alle drie de gemeten condities) en demografische (zoals leeftijd, tijd sinds Fontan operatie), klinische en functionele karakteristieken. (zoals NYHA class, VO2max).
- Het exploreren van verschillen in hemodynamische eigenschappen (van alle drie de gemeten condities) tussen sub-groepen (gebaseerd op o.a. NYHA class, aanwezigheid van een fenestratie)
- Het exploreren van verschillen tussen de structurele eigenschappen van kleine pulmonale arteriën tussen de Fontan groep, de PAH groep en de controle groep.
- Het exploreren van de relatie tussen de structurele eigenschappen van de kleine pulmoanle arterien en demografische (zoals leeftijd, tijd sinds Fontan operatie), klinische en functionele karakteristieken (zoals NYHA class, VO2max).

Onderzoeksopzet

Studie ontwerp:

Het is een cross-sectioneel cohort single center studie met 2 controle groepen.

Fontan patiënten:

Het studie protocol zal worden uitgevoerd tijdens een klinisch geïndiceerde hartcatheterisatie. De procedure is bij bewustzijn en onder verdoving indien nodig. De duur van het routine catheterisatie protocol voor Fontan patiënten is 90 minuten. In de context van deze studie worden additionele metingen uitgevoerd, dit zal het protocol met 25 minuten verlengen.

Controle groep:

Het studie protocol zal worden uitgevoerd aan het eind van een klinisch geïndiceerde rechter hartcatheterisatie. De procedure is bij bewustzijn en onder verdoving indien nodig. De duur van het routine rechter hart catheterisatie protocol voor de controle groep is 20 minuten. In de context van deze studie worden additionele metingen uitgevoerd, dit zal het protocol met 5 minuten verlengen. De metingen in de controle groep zijn nodig om te dienen als controle data voor de pulmonale OCT data van de Fontan groep.

PAH groep:

Het studie protocol zal worden uitgevoerd aan het eind van een klinisch geïndiceerde rechter hartcatheterisatie. De procedure is bij bewustzijn en onder verdoving indien nodig. De duur van het routine rechter hart catheterisatie protocol voor de PAH groep is 45 minuten. In de context van deze studie worden additionele metingen uitgevoerd, dit zal het protocol met 5 minuten verlengen. De metingen in de PAH groep zijn nodig om te dienen als controle data voor de pulmonale OCT data van de Fontan groep.

Hieronder samengevat welke procedures de deelnemers ondergaan:

Fontan groep (N=15)

In het kader van reguliere patiëntenzorg:

- Hartcatheterisatie

(dobutamine stress test zit in het reguliere protocol)

Aanvullende procedures in het kader van deze studie:

- pulmonale arteriële OCT analyse
- inhalatie van NO 40ppm gedurende 10 minuten
- 40 ug/kg/min dobutamine stress gedurende 10 extra minuten
- drukmetingen en oximetrie (6ml bloed) na inhalatie van NO
- trans-thoracale echocardiografie gedurende hartcatheterisatie

Controle groep (N=5)

In het kader van reguliere patiëntenzorg:

- rechter hartcatheterisatie

Aanvullende procedures in het kader van deze studie:

- pulmonale arteriële OCT analyse

PAH groep (N=5)

In het kader van reguliere patiëntenzorg:

- rechter hartcatheterisatie

Aanvullende procedures in het kader van deze studie:

- pulmonale arteriële OCT analyse

Inschatting van belasting en risico

Fontan groep

Groepsgebondenheid:

De Fontan circulatie is een unieke pathofysiologische conditie. Er zijn tot op vandaag geen experimentele modellen ontwikkeld die de lange termijn effecten van die conditie adequaat kunnen bestuderen. Om uiteindelijk de behandeling voor Fontan patiënten te verbeteren is het noodzakelijk om in vivo de mechanismen te onderzoeken die verantwoordelijk zijn voor het verminderde inspanningsvermogen en de geleidelijke verslechtering van Fontan patiënten.

Voordelen:

De informatie die hopelijk wordt verkregen door dit onderzoek zal niet direct leiden tot relevante informatie voor deelnemende proefpersoon.

Het is mogelijk dat Fontan patiënten profiteren van deelname omdat deze studie de longcirculatie zou kunnen identificeren als een toekomstig behandel-target en er kunnen aanwijzingen voor nieuwe therapeutische behandelstrategieën gevonden worden die uiteindelijk de lange termijn follow-up verbeteren in deze patiënten.

Belasting:

- Het catheterisatie protocol zal worden verlengd met 25 minuten. De duur van het standaard protocol is ongeveer 90 minuten.
- inhalatie van NO voor 10 minuten
- 20-30ml contrast vloeistof (Xenetix 300mg I/ml) is noodzakelijk voor het uitvoeren van de pulmonale arteriële OCT meting.
- 1 minuut aan aanvullende doorlichting is noodzakelijk voor het positioneren van de OCT catheter. De berekende effectieve dosis geassocieerd met de stralingsbelasting is 0.1-0.16mSV.
- 6ml aan aanvullende bloed samples is nodig voor oximetrie

- 40ug/kg/min dobutamine stress gedurende 10 additionele minuten

Risico's

Een pulmonale vasculaire response test met geïnhaleerde stikstofmonoxide is een veilige en werkzame methode die routine matig wordt uitgevoerd in patiënten met pulmonale arteriële hypertensie in de hartcatheterisatie kamer. Geen grote risico's zijn verbonden aan de inhalatie van NO. Een overdosis van NO (manifestierend in verhoging van methemoglobinemie en NO₂) is onwaarschijnlijk vanwege de korte periode van toediening van NO (10 minuten).

Het abrupt stoppen van de toediening van geïnhaleerde NO kan zorgen voor een 'rebound' reactie: een verlaging van zuurstofverzadiging, een verhoging van de centrale druk en een hierop volgende verlaging van de systemische bloeddruk. Een 'rebound' reactie is de meest voorkomende bijwerking geassocieerd met het klinische gebruik van NO. Omdat het geïnhaleerde NO gradueel wordt afgebouwd in de deelnemer, is de kans op een rebound reactie in deze studie erg onwaarschijnlijk.

De risico's die zich voordoen bij vasculaire beeldvorming middels een OCT catheter bestaan uit de risico's die gepaard gaan met alle catheterisatie procedures. De additionele risico's als het gevolg van 1 extra catheter handeling tijdens de hartcatheterisatie zijn zeer klein.

Controle groep:

Groepsgebondenheid:

De controle groep is noodzakelijk voor controle data van de pulmonale arteriële OCT metingen. Patienten die al een klinische indicatie voor een rechter hart catheterisatie hebben worden ingecludeerd, daarom zijn de additionele belasting en de risico's geassocieerd met deelname zeer klein.

Voordelen:

De controle patienten profiteren niet van voordelen geassocieerd met de pulmonale arteriële OCT metingen.

Belasting:

- Het catheterisatie protocol zal worden verlengd met 5 minuten. De duur van het standaard protocol is ongeveer 20 minuten.
- 20-30ml contrast vloeistof (Xenetix 300mg I/ml) is noodzakelijk voor het uitvoeren van de pulmonale arteriële OCT meting.
- 1 minuut aan aanvullende doorlichting is noodzakelijk voor het positioneren van de OCT catheter. De berekende effectieve dosis geassocieerd met de stralingsbelasting is 0.1-0.16mSV.

Risico's:

De risico's die zich voordoen bij vasculaire beeldvorming middels een OCT catheter bestaan uit de risico's die gepaard gaan met alle catheterisatie

procedures. De additionele risico's als het gevolg van 1 extra catheter handeling tijdens de hartcatheterisatie zijn zeer klein.

PAH groep:

Groepsgebondenheid:

De PAH groep is noodzakelijk voor 'abnormale/pathologische' controle data van de pulmonale arteriële OCT metingen. Patienten die al een klinische indicatie voor een rechter hart catheterisatie hebben worden ingecludeerd, daarom zijn de additionele belasting en de risico's geassocieerd met deelname zeer klein.

Voordelen:

De PAH patiënten profiteren niet van voordelen geassocieerd met de pulmonale arteriële OCT metingen.

Belasting:

- Het catheterisatie protocol zal worden verlengd met 5 minuten. De duur van het standaard protocol is ongeveer 45 minuten.
- 20-30ml contrast vloeistof (Xenetix 300mg I/ml) is noodzakelijk voor het uitvoeren van de pulmonale arteriële OCT meting.
- 1 minuut aan aanvullende doorlichting is noodzakelijk voor het positioneren van de OCT catheter. De berekende effectieve dosis geassocieerd met de stralingsbelasting is 0.1-0.16mSV.

Risico's:

De risico's die zich voordoen bij vasculaire beeldvorming middels een OCT catheter bestaan uit de risico's die gepaard gaan met alle catheterisatie procedures. De additionele risico's als het gevolg van 1 extra catheter handeling tijdens de hartcatheterisatie zijn zeer klein.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
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)

Fontan groep:

- ondertekende toestemmingsverklaring
- Patienten die een TCPC/Fontan procedure hebben ondergaan
- onder behandeling in het UMCG
- Volwassen 18 jaar en ouder
- Klinische indicatie voor hart catheterisatie;Controle groep:
- ondertekende toestemmingsverklaring
- afwezigheid van Fontan circulatie of univentriculaire hartafwijking
- onder behandeling in het UMCG
- Volwassen 18 jaar en ouder

- Klinische indicatie voor rechter hart catheterisatie
- afwezigheid van pulmonale vasculaire aandoeningen
- normaal pulmonaal vasculair hemodynamisch profiel;PAH groep:
- ondertekende toestemmingsverklaring
- Klinische indicatie voor rechter hart catheterisatie
- Voorgeschiedenis van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) diagnose (criteria; gemiddelde pulmonale arteriële druk > 25mmHg, pulmonale capillaire wigge druk <15mmHg, pulmonale vasculaire weerstand index > 3 wood units, en andere mogelijke oorzaken van pulmonale hypertensie uitgesloten).

- herbevestiging van PAH diagnose tijdens rechter hart catheterisatie o.b.v. hemodynamische criteria.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Fontan groep:

- Standaard exclusie criteria voor hart catheterisatie
- Obstructie in de Fontan conduit
- onvermogen om een betrouwbare cardiac index en PVR te meten (ritme instabiliteit, hemodynamische of anatomische redenen);

Controle groep:

- Geen specifieke exclusie criteria anders dan de standaard exclusie criteria voor rechter hart catheterisatie;
- PAH group
- Geen specifieke exclusie criteria anders dan de standaard exclusie criteria voor rechter hart catheterisatie
 - onvermogen om een pulmonale OCT meting uit te voeren tijdens de rechter hart catheterisatie (a.g.v. ritme instabiliteit, hemodynamische of anatomische redenen)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	25-06-2015
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	12-06-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	NCT02414321
CCMO	NL51128.042.15