

Ontdekken en validatie van diagnostische biomarkers voor linker ventrikel diastolische dysfunctie en hartfalen met behouden ejectie fractie van biomarkers in patiënten met diastolisch hartfalen

Gepubliceerd: 18-08-2016 Laatste bijgewerkt: 31-12-2024

Het verkrijgen van sekse-specifieke biomarkers, op basis van de pathogenese van microvasculaire ziekte, ter verbetering van de (vroeg) diagnostiek van diastolische dysfunctie en HFPEF. Deze biomarkers zullen van innovatieve bronnen komen als...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Falen van de hartfunctie
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON50536

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HELPFul studie

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

diastolisch hartfalen, Hartfalen met behoud van ejectie fractie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, CVON

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Behouden, Biomarkers, Ejectie, Fractie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Ons primaire doel is om de (vroeg) diagnostiek van diastolische dysfunctie en HFPEF met de ontdekking en validatie van nieuwe biomarkers te verbeteren.

Aangezien HFPEF vaker voorkomt bij vrouwen, zullen we ons richten op seksspecifieke ontdekking van biomarkers

Eindpunt: diagnose van de mate van diastolische dysfunction (LVDD) op basis van E/e* waarden of HFpEF.

Additioneel ARGUS: Prevalentie van CAD en coronaire microvasculaire ziekte in de populatie die verwezen wordt naar CCN of het Diaconessenhuis door hun huisarts met pijn op de borst als hoofdsymptoom.

Secundaire uitkomstmaten

1. Als een tweede doelstelling willen we een beter inzicht verkrijgen in de etiologie van de diastolisch hartfalen en HFPEF. Ontdekking van biomarkers kunnen dienen als lead targets voor de behandeling van diastolische dysfunctie en HFpEF.

2. Ontdekken van toepasbare biomarkers, betreft het voorspellen en / of

beoordelen van hartfalen of overlijden binnen 5 jaar.

3. Om de onderliggende genetische bijdrage aan de ontwikkeling van diastolisch dysfunctie en HFPEF te onderzoeken. Power zal gelimiteerd zijn in de detectie van genetische associaties met kleine effecten. HELPFUL zal zodoende deelnemen aan een genetisch consortium ten doele van het doen van genome-wide association study in diastolische dysfunctie en HFpEF

Additioneel ARGUS:

Ontdekken van toepasbare biomarkers, betreft het voorspellen en / of beoordelen van CAD of CMD.

Ontdekken of uitgebreide fenotypering van patiënten die met pijn op de borst bij CCN of het Diaconessenhuis komen de lange termijn uitkomsten kan verbeteren

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hartfalen is een ernstig syndroom dat in twee vormen tot uiting komt, systolisch hartfalen en diastolisch hartfalen. Tegenwoordig wordt de term *heart failure with reduced ejection fraction (HFREF)* voor systolisch hartfalen en *heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF)* voor diastolisch hartfalen gebruikt. Vroeger werd gedacht dat diastolisch hartfalen een betere prognose had dan systolisch hartfalen, omdat de pompfunctie van het hart behouden blijft. Het meeste onderzoek is dan ook gedaan naar systolisch hartfalen. Hier zijn inmiddels goede biomarkers voor gevonden, zoals BNP. Daarnaast is er ook een goede behandeling mogelijk. Tegenwoordig blijkt dat diastolisch hartfalen een ernstigere aandoening is dan eerder gedacht. Tot op

heden zijn de huidige biomarkers niet optimaal en is er geen specifieke behandeling voor diastolisch hartfalen. Momenteel zijn er geneesmiddelen om HFPEF te behandelen in onderzoeksfase 2 van klinische studies. Om in de toekomst HFPEF patiënt in een vroeg stadium te ontdekken, is verbetering van de diagnose met behulp van biomarkers cruciaal.

Om de juiste mensen te kunnen behandelen is het nodig om een goede diagnose te stellen. Voor diastolisch hartfalen is echocardiografie nog steeds de gouden standaard, al is er veel discussie over de afkapwaarde van de ejectie fractie (de pompkracht van het hart) en welke combinatie van echocardiografische afwijkingen samen tot de classificatie *diastolische* disfunctie of hartfalen moet leiden. Wandbewegingen van de linkerkamer worden, met het volume van de linkerboezem, momenteel als belangrijkste parameters beschouwd. Het aanvullen van deze echo met behulp van een biomarker die de diagnose eenvoudiger maakt, is zeer welkom. Dat is nu ook precies de doelstelling van HELPFul, het ontdekken en valideren van een biomarker voor de diagnose van diastolische disfunctie en HFPEF.

Recente data laten zien dat de oorzaken van HFPEF ook echt anders zijn dan die van HFREF. HFPEF treft vaak vrouwen, die al langere tijd een hoge bloeddruk en diabetes hebben. Door deze risicofactoren lijkt het endotheel (de binnenbekleding van de vaatwand) in de kleine bloedvaten van het hart (microvasculatuur) te beschadigen. Daardoor klappen deze vaatjes als het ware dicht waardoor er regionaal zuurstoftekort ontstaat en het hart verdikt en stijf wordt. Een andere hypothese is dat micro-embolieën (kleine stolsels) loslaten van slagaderverkalking (erosie) en daarmee de kleine vaatjes van het hart laten dichtslibben. Dit zou ook als gevolg kunnen hebben dat het hart verdikt en stijf wordt.

Voor de biomarker *discovery* willen we ons richten op deze twee hypothesen die het endotheel en de stolling centraal zetten. We willen bijvoorbeeld onderzoeken of het transcriptoom (informatie) van losgelaten cellen uit de kleine vaatjes van het hart informatie leveren over het aanwezig zijn van diastolische disfunctie of HFPEF. Daarnaast willen we kijken of er informatie in het bloed aanwezig is die micro embolieën aanduiden. Onze biomarker discovery is dus voornamelijk gericht op het endotheel en de bloedstolling. Veelbelovende biomarkers zullen gevalideerd worden.

Additioneel ARGUS:

Pijn op de borst (POB) is een veelvoorkomende klacht in de huisartspraktijk, waar 20-40% van de bevolking tijdens zijn of haar leven mee te maken krijgt. Dit kan een teken van verkalking van de kransslagaders zijn, wat potentieel levensbedreigend is. Het uitsluiten van problemen in de grote vaten is dan ook de hoogste prioriteit. Maar POB klachten kunnen ook veroorzaakt worden door problemen in de kleine vaten van het hart, ook wel microvasculaire stoornissen genoemd. Deze microvasculaire problemen geven ook POB klachten en zijn geassocieerd met een slechte prognose.

Ongeveer twee van de drie mensen met POB klachten zonder CAD in de grote vaten hebben een vorm van microvasculaire ziekte.

Huidige voorspelmodellen zijn gericht op het uitsluiten van problemen in de grote vaten van het hart waardoor de patiënten met POB klachten met microvasculaire schade en een slechte prognose onterecht naar huis gestuurd worden. Dit kan fatale gevolgen hebben.

Dit voorstel richt zich op het ontwikkelen van een algoritme dat gebruikt kan worden door de huisarts om patiënten te identificeren die geen macro-en microvasculaire problemen van het hart hebben, en die dus niet doorverwezen hoeven te worden voor additionele screening door een cardioloog of andere onderzoeken.

Om dit algoritme te ontwikkelen ondergaan patiënten met POB klachten die verwezen zijn naar het screeningcentrum uitgebreide beeldvorming van de vaten en het hart met de allernieuwste technologie. Deze technologie maakt het mogelijk op de doorbloeding van de kleine en grote vaten van het hart te kwantificeren. Tegelijkertijd wordt er een bloedbeeld bepaald. De uitkomst van de scan levert twee groepen op: de groep met of schade in de grote of kleine vaten en de groep zonder enige vorm van schade aan de grote of kleine vaten. Op basis van deze twee groepen wordt er een algoritme bepaald met behulp van alle gegevens. Dit algoritme wordt getest in het ziekenhuis waarbij gekeken kan worden of het algoritme inderdaad vaatschade accuraat uitsluit. Daarnaast koppelen we de uitkomsten van het algoritme aan ziekenhuisopname data in Nederland en de mortaliteitsgegevens in Nederland. Zo kunnen we onderzoeken of patiënten zonder macro-of microvasculaire schade een goede prognose hebben. In het nieuwe tijdperk van kunstmatige intelligentie kunnen we met dit voorstel nieuwe nuances en patronen gaan herkennen om het uitsluiten van ischemie in de huisartsenpraktijk te verbeteren.

Doel van het onderzoek

Het verkrijgen van sekse-specifieke biomarkers, op basis van de pathogenese van microvasculaire ziekte, ter verbetering van de (vroeg) diagnostiek van diastolische dysfunctie en HFpEF. Deze biomarkers zullen van innovatieve bronnen komen als circulerende endotheel cellen, extracellulaire vesicles en endotheliale microparticles.

Eindpunt: diagnose van de mate van diastolische dysfunctie (LVDD) op basis van E/e* waarden of HFpEF.

Additioneel ARGUS:

Een algoritme ontwikkelen gebaseerd op klinische informatie (beeldvorming en bloed markers) wat accuraat de afwezigheid van coronaire ziekten kan voorspellen.

Onderzoeksopzet

Case cohort studie

Inschatting van belasting en risico

Er is een klein risico voor de patiënt op het krijgen van blauwe plekken na venapunctie . In principe gelden dezelfde lage risico's als voor venapunctie binnen de gezondheidszorg.

Patienten die aan de HELPFul-ARGUS studie deelnemen ondergaan tevens een CT-scan met behulp van röntgenstraling en radiologisch contrast en een MRI-scan met toediening van gadolinium en adenosine. Voor beide wordt er voorafgaand aan het onderzoek een infuus geplaatst. In principe gelden hiervoor dezelfde risico's als voor deze CT- en MRI-scans in de gezondheidszorg.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
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 door de huisarts zijn verwezen naar het Cardiologie Centrum Nederland, locatie Galgenwaard, Diakonessenhuis of HeartLife Klinieken Utrecht en aldaar een cardiale screening doorlopen (inclusief een echocardiogram)
- Leeftijd 45 jaar en ouder
- Patiënt is bereid en in staat om schriftelijke toestemming te geven voor deelname aan de studie
- Inclusie criteria matchen criteria voor de diagnose van diastolische dysfunctie of HFpEF, Aanvullende inclusiecriteria ARGUS:
- Pijn op de borst symptomen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten van wie geen Informed Consent is verkregen
- Wilsonbekwame volwassenen: taalbarrières of andere obstakels die ervoor zorgen dat de studie informatie niet volledig begrepen kan worden
- Patiënten die in het verleden een cardiale procedure hebben ondergaan
- Patiënten met een aangeboren hartziekte, Aanvullend ARGUS:
- Patiënten bij wie voorafgaand aan deelname een contra indicatie bestaat voor het voltooien van een MRI of een CT scan volgens het onderzoeksprotocol (als deelnemers na een deel van het onderzoek ten gevolge van een veranderde situatie het gehele studieprotocol niet afmaken zal de al verzamelde data wel gebruikt worden voor onderzoek en de deelnemer niet geëxcludeerd worden).
- Patiënten die na een CT scan direct worden doorverwezen voor interventie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	19-09-2016
Aantal proefpersonen:	1000
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-08-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 21717

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL57077.041.16

Resultaten

Einddatum onderzoek: 05-12-2023

Datum resultaten gemeld: 19-01-2024

Totaal aantal deelnemers: 977

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900