

Hartfalen en Gerelateerde Risicofactoren na Preeclampsie

Gepubliceerd: 12-08-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Dit onderzoek beoogt:- de impact te onderzoeken van PE op de incidentie van de macro- en micro vasculaire functies, welke gereflecteerd worden door surrogaat metingen van vaatlijden en HFpEF, en cardiovasculaire verslechtering over tijd.- nieuwe...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54718

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Hartfalen na Preeclampsie

Aandoening

- Falen van de hartfunctie
- Zwangerschaps-, weeën-, partus- en postpartumproblemen
- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

Hartfalen en Preeclampsie; Hartfalen en Zwangerschapsvergiftiging

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Nederlandse Hartstichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cardiovasculaire Risicofactoren, Hart- en vaatziekten, Hartfalen, Preeclampsie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten:

- De prevalentie van HFpEF na PE
- Het detecteren van nieuwe biomarkers die geassocieerd zijn met HF in het algemeen en HFpEF in het bijzonder bij vrouwen met PE in de voorgeschiedenis.
 - o Het identificeren van biomarkers die de overeenkomsten in ziekteontwikkeling van HFpEF en PE ontrafelen en het risico op HFpEF na PE voorspellen.
 - o Het identificeren van diagnostische eiwitten en miRNAs in extracellulaire vesicles en circulerende cellen in bloedmonsters van vrouwen met HFpEF.
 - o Uitzoeken hoe patientenplasma reageert na het toedienen van "cell based systems" (High Content Analysis) en of deze reactie geassocieerd is met HFpEF in vrouwen.
 - o Het uitvogelen van de causale relatie van potentiële biomarkers van HFpEF in vitro doordat biomarker analyses aan fenotypische HFpEF worden gelinkt.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten deel 1:

- Leefstijl (vragenlijst)

- Cognitieve functie
- Depressie (vragenlijst)
- Metabool syndroom (MetS)
- Arterieel Endotheel Functie (Flow mediated dilation (FMD))
- Intima Media Dikte (IMT)
- Glycocalyx dikte (gemeten met de Glycocheck)
- Veneuze Vaat Functie
- Electrocardiogram (ECG)
- Ergometrie
- Plasmavolume-meting
- Hartminuutvolume door middel van USCOM meting

Part II

- prevalentie van microvasculaire dysfunctie
- relatie tussen cardiale small vessel disease and HF
- relatie tussen cerebrale small vessel disease and cognitieve stoornissen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In westerse landen overlijden meer vrouwen dan mannen aan hart- en vaatziekten (HVZ). Dit maakt HVZ in vrouwen een belangrijke public health kwestie. Het misdiagnostiseren van HVZ bij vrouwen komt vaak voor. Dit stelt de arts voor aanvullend-diagnostische en therapeutische dilemma's die makkelijk kunnen resulteren in verkeerde therapie en verslechtering van de prognose. Ondanks deze klinische tekortkomingen worden vrouwen nog steeds ondergerepresenteerd in wetenschappelijk onderzoek.

Naast de klassieke risicofactoren, bestaan er ook vrouw-specifieke

risiofactoren zoals een voorgeschiedenis van preeclampsie (PE). Vijf tot tien procent van alle eerste zwangerschappen raakt gecompliceerd door PE. Deze aandoening is geassocieerd met een 2-4 keer verhoogd risico op HVZ op latere leeftijd. Bovendien komt bij 40 % van de vrouwen met PE in de voorgeschiedenis de presymptomatische fase van hartfalen (HF), (HF stadium B) voor. Bij HF stadium B zijn er wel al structurele afwijkingen in het hart, maar zijn er nog geen sprake van klachten. HF stadium B is het voorstadium van stadium- C en -D (structurele hart afwijkingen met bijkomende klachten) die gerelateerd zijn aan verhoogde mortaliteit. Vroege opsporing en aangepaste interventie bij HFstadium B verkleint de kans op progressie naar de klinische stadia, verbetert klinische uitkomsten en verlaagt HVZ-gerelateerde mortaliteit.

De fenotypische presentatie van HF wordt momenteel onderverdeeld in systole HF, oftewel HF met een verlaagde ejectie fractie (EF) (HFrEF) en diastole HF oftewel HF met een normale EF (HFpEF). In tegenstelling tot mannen hebben vrouwen vaker HFpEF. Hieraan ten grondslag ligt mogelijk pathofysiologie en ziekteprogressie die bij vrouwen anders is dan bij mannen. De huidige klinische diagnostische methodes (natriuretische hormonen en high sensitivity troponins) lijken niet afdoende om vroege veranderingen in het hart, voorafgaand aan HF, op te sporen. De huidige middelen kunnen ook geen onderscheid maken tussen HFrEF en HFpEF. Bovendien bestaan er gender-specifieke verschillen in biomarker levels voor de detectie van HVZ. Dit alles maakt dat de arts pas kan ingrijpen wanneer het falend hart voor klachten gaat zorgen. Daarom is er een sterke behoefte om nieuwe biomarkers te vinden die kunnen helpen bij de selectie van hoog-risico vrouwen, die verdere follow up behoeven en waarbij er in een vroeg, nog reversibel stadium ingegrepen kan worden. Nieuwe biomarkers zullen niet alleen vroege diagnostiek mogelijk maken, maar zullen ook de etiologische aspecten van ziekte ontwikkeling verder verhelderen. Vooral wanneer deze gecombineerd worden met subklinische, surrogaat risicomarkers.

In deel twee van de studie waar zowel vrouwen met doorgemaakte zwangerschapsvergiftiging als vrouwen met ongecompliceerde zwangerschap worden geselecteerd aan de hand van hartecho bij deel 1 van de studie, zal worden gekeken naar de relatie tussen cognitieve stoornissen, hartfalen en small-vessel-disease in het brein. Vrouwen met doorgemaakte zwangerschapsvergiftiging rapporteren vaak geheugen- en concentratieproblemen, wat in samenhang kan zijn met zowel traumatisch einde van de zwangerschap/nazorg/rouw van kind na de bevalling als onderdeel van endotheelschade passend bij het ziektebeeld. Door middel van MRI van brein en het hart, en aanvullende cognitieve testen willen we dit aan elkaar relateren.

Doel van het onderzoek

Dit onderzoek beoogt:

- de impact te onderzoeken van PE op de incidentie van de macro- en micro vasculaire functies, welke gereflecteerd worden door surrogaat metingen van vaatlijden en HFpEF, en cardiovasculaire verslechtering over tijd.
- nieuwe biomarkers te onderzoeken en expressie levels te associëren met

surrogaat risico markers voor HVZ (endotheelfunctie, diastole functie, intima media dikte en glycocalyx functie), en het onderzoeken van eventuele veranderingen over de tijd.

- verbanden te leggen tussen cerebrale en cardiale small vessel disease, cognitieve stoornissen bij vrouwen met gecompliceerde zwangerschap, en structurele en longitudinale veranderingen aan het hart te detecteren door middel van hartechografie.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een longitudinale case-control studie waarbij zowel klassieke als meer innovatieve risicofactoren voor HVZ worden bestudeerd, waarbij een deel van de populatie aan de hand van resultaten van deel 1, zal worden uitgenodigd voor deel 2 (ook case-control) van het onderzoek naar cerebrale en cardiale small-vessel disease en de link met cognitieve stoornissen. Alle participanten binnen deel 1 worden na minimaal 2 jaar uitgenodigd voor vervolgmetingen.

Inschatting van belasting en risico

Alle onderzoeken vinden plaats in één ochtend in het UMC+ in Maastricht. Het bezoek duurt 5 uur. De invasieve procedure is venapunctie waarbij maximaal 135 ml bloed zal worden afgenomen. Dit zal worden gedaan door middel van een venflon, zodat de toegang beschikbaar blijft voor de plasmavolume-meting. Een mogelijke bijwerking is een klein hematoom. De IMT en endotheelfunctie zullen uitgevoerd worden door ervaren onderzoekers. De IMT meting wordt in 10 minuten uitgevoerd en is niet invasief. Voor de FMD meting wordt er een bloeddrukband om de onderarm geplaatst waarbij de band wordt opgeblazen tot 200mmHg en 5 minuten opgeblazen blijft. Deze 5 minuten kunnen als licht onprettig worden ervaren, maar ervaring leert dat patiënten dit onderzoek goed verdragen. De IMT en FMD metingen zullen herhaald worden na het toedienen van sublinguale Nitroglycerine (NTG). NTG is het enige medicijn dat zal worden toegediend. NTG heeft een erg korte bioac tijd ($T_{1/2} = 1-4$ min). Er bestaat een kans dat proefpersonen bijwerkingen krijgen zoals hoofdpijn (36%), blozen, hoofdpijn, flauwvallen, hypotensie en hartkloppingen. Deze klachten zijn minimaal en van voorbijgaande aard. Verder krijgen proefpersonen een plasma-volumemeting door middel van toediening van Voluven, een plasma-expander. Op bepaalde tijdstippen wordt er na toediening van 170mL een buisje bloed van 4mL afgenomen vanuit de eerder gebruikte venflon. Er is een zeldzame kans dat een proefpersoon een allergische reactie krijgt bij toediening van Voluven.

Deelnemers die worden uitgenodigd voor deel 2 van de studie krijgen een cerebrale en cardiale MRI scan, met toediening van contrastvloeistof. Er is hierbij ook eventueel mogelijk een allergische reactie krijgen. Hier wordt op geanticipeerd door de aanwezigheid van een arts, en door deelnemers na afloop van de toediening nog minstens 30 minuten te monitoren alvorens het onderzoek verder gaat.

Patiënten krijgen klinisch advies dat gebaseerd is op de standaard richtlijnen van cardiovasculair risicomanagement. Transthoracale echocardiografie wordt uitgevoerd door gekwalificeerde laboranten en zal worden uitgevoerd op het functielab van de cardiologie van het MUMC+. Ervaring leert dat dit onderzoek niet als onprettig ervaren wordt. Alle metingen worden uitgevoerd of gesuperviseerd door een ervaren onderzoeker. Bovengenoemde onderzoeken zijn eerder goedgekeurd in andere METC aanvragen (CMO-nr: 2008/226; 2009/004; 10-2-066). De andere onderzoeken (vragenlijst, bloeddruk, gewichtsmeting, urinecollectie, USCOM, IMT meting en glycolyx metingen) zijn niet hinderlijk buiten het feit dat het tijd in beslag neemt. Aan de andere kant, potentiële gezondheidsverbetering en vroege detectie van HV risicoprofielen en de initiatie van al bestaande effectieve preventieve strategieën die leefstijl verbeteren, zijn belangrijke voordelen.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P Debeyelaan 25
Maastricht 6202 AZ
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P Debeyelaan 25
Maastricht 6202 AZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patienten: - Vrouwen met een leeftijd ≥ 18 jaar - * tot 30 jaar na de eerste gecompliceerde zwangerschap - Preeclampsie in de voorgeschiedenis. Preeclampsie gedefinieerd als een bovendruk van ≥ 140 mmHg en/of onderdruk ≥ 90 mmHg, met proteinuria (≥ 300 mg/ 24 uur) ontstaan na een AD van 20 weken. - Vrouwen die minimaal 6 maanden geleden bevallen zijn. , Controlevrouw: - Vrouwen ≥ 18 jaar - * tot 30 jaar na dezelfde zwangerschap die matcht met de zwangerschap van de gematchte patient. - Alle zwangerschappen zijn niet gecompliceerd door zwangerschapshypertensie, preeclampsia, HELLP, groeivertraging en/of abrupcio placentae. - Laatste zwangerschap is >6 maanden geleden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiente*nten - Vrouwen met auto-immuunziekten voor de gecompliceerde zwangerschap - Vrouwen die chronische hypertensie hadden voor de gecompliceerde zwangerschap - Vrouwen die nierziekten hadden voor de gecompliceerde zwangerschap - Zwangere vrouwen - Vrouwen die niet over de uitslag geïnformeerd willen worden of niet willen dat hun huisarts of behandelende specialisten geïnformeerd willen worden over de uitslag. - Vrouwen waarvan een zwangerschap gecompliceerd is met IUGR ($p < 10$) - Vrouwen waarvan een zwangerschap eindigde in vroeggeboorte (AD < 37 weken) - placenta loslating in een voorgaande zwangerschap

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 gestart
(Verwachte) startdatum:	18-12-2014
Aantal proefpersonen:	2580
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2023
Soort:	Amendement
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
CCMO	NL47252.068.14