

PRIMARY: postoperatieve biomarker metingen na coronaire bypass chirurgie; op weg naar een verbeterd begrip van de definities en het concept van periprocedurele myocardiale schade en infarctering

Gepubliceerd: 08-12-2023 Laatste bijgewerkt: 18-01-2025

Het uiteindelijke doel is om de definitie van PMI te verbeteren, en daarmee de zorg voor de patiënt met coronairlijden. Hiermee kunnen we de huidige richtlijnen op nationaal en internationaal niveau aan te passen. Op die manier zullen patiënten...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56115

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PRIMARY

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

Synoniemen aandoening

Peri-operatieve hartschade

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Hartstichting - Dekkersubsidie 'Clinical Scientist' -

<https://professionals.hartstichting.nl/actualiteiten/de-hartstichting-kent-37-miljoen-euro-toe-aan-tien-dekkerlaureaten>

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: beeldvorming, biomarkers, coronaire arteriële bypass chirurgie, myocardiale schade

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. The diagnostische precisie van de verschillende cardiale biomarkers voor de geobjectiveerde nieuwe myocardiale necrose, gekwantificeerd met cardiale MRI tijdens 1-maand follow-up, in relatie tot de pre-operatieve bevindingen op cardiale MRI. De 'area under the curve' in de ROC-analyse zal gebruikt worden als de primaire diagnostische parameter.

2. De prognostische waarde van de verschillende cardiale biomarkers voor klinisch relevante uitkomsten na 1-jaar follow-up (gedefinieerd als mortaliteit, myocardinfarct, en/of ongeplande revascularisatie). Deze prognostische waarde van de cardiale biomarkers zal uitgedrukt worden in hazard ratios met 95% betrouwbaarheidsintervallen, verkregen uit multivariabele Cox regressiemodellen.

Secundaire uitkomstmaten

- De diagnostische waarde (AUC onder de ROC-curve) van coronaire CTA ter bepaling van de ernst van coronaire stenoses, waarbij invasieve coronaire angiografie als gouden standaard wordt gebruikt

- Bland-Altman plots voor de objectief gekwantificeerde volumes van myocardiale necrose op delayed enhancement CT, in vergelijking met delayed enhancement cardiale MRI.
- Biomarker piekconcentraties, uitscheidingcurves en patronen (genormaliseerd naar de 'upper reference limit of normal').
- ECG-veranderingen, gekwantificeerd met een geavanceerde analytische methode (cine-ECG). Ware ischemische veranderingen worden geregistreerd (LBTB, Q-golven, ST-elevatie met reciproke depressie) en percentuele veranderingen in vergelijking met baseline.
- Graftfalen op postoperatieve coronaire CTA.
- Objectief gekwantificeerd volumeverlies van viabel myocard op basis van cross-sectionale imaging methoden op verschillende momenten (pre-operatief, na 3 dagen, na 1 maand, na 1 jaar).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks dat het voorkómen van myocardinfarcten op de lange termijn het doel is van bypassoperatie (CABG), kan er ook soms door de interventie een infarct ontstaan. Dit noemen we het periprocedurele myocardinfarct (PMI). Het is echter complex om een PMI vast te stellen, omdat enige schade aan het hart een inherent onderdeel is van een CABG. Tijdens deze ingreep worden namelijk incisies in het hart aangebracht en wordt het orgaan ook tijdelijk stilgelegd. Deze complexiteit zorgt ervoor dat veel patiënten ten onrechte met een PMI infarct worden gediagnosticeerd, of juist geen diagnose krijgen terwijl die wel van toepassing is. Het adequaat en tijdig diagnosticeren en behandelen van PMI is essentieel, want dit kan schade op de lange termijn geassocieerd met de ontwikkeling van hartfalen en een verminderde overleving van de patiënt voorkomen.

Helaas worden er verschillende definities van PMI gebruikt. Dit zijn namelijk

de definities zoals voorgesteld door de Society of Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) en the Universal Definition of Myocardial Infarction (UDMI). Voor een gedetailleerde beschrijving van deze definities verwijzen we naar de referenties. Deze twee definities spreken elkaar tegen op twee kritische punten: (i) de SCAI definitie stelt dat CK-MB gebruik moet worden als cardiale biomarker, terwijl de UDMI vindt dat dit cardiaal troponine moet zijn. Verder (ii) stelt de SCAI definitie dat ook geïsoleerde biomarker-stijgingen de diagnose van PMI bevestigen, terwijl UDMI vindt dat er altijd ondersteunend geleverd moet worden. Ondanks dat beide definities stellig zijn in hun omschrijving van PMI, erkennen zij ook dat de afkapwaarden voor de bloedtesten *arbitrair* bepaald zijn (op basis van expert-opinion en verouderde meetmethoden). Het is van groot belang dat er uiteindelijk uniformiteit wordt gevonden in de definitie van PMI, gezien het gebrek aan eenduidigheid een goede opsporing (diagnostiek), behandeling en dus ook genezing belemmert. In Nederland worden >7000 patiënten per jaar behandeld met een CABG, en de incidentie van PMI varieert van 4-30% (280-2100 patiënten per jaar), afhankelijk van de toegepaste definitie. De huidige voorgestelde cardiale troponine afkapwaarden worden zelfs in de meerderheid van de gevallen (>50%) overschreden. Dit betekent dat er veel verschillen zijn in de diagnose van PMI. Het verschil in definities kan mogelijk ook leiden tot over- en onder-diagnose van PMI. Overdiagnostiek betekent dat patiënten mogelijk onnodig worden blootgesteld aan interventies, medicamenteuze behandeling, en psychologische stress, wat leidt tot verhoogde zorgkosten en belasting van ziekenhuiscapaciteiten. Andersom, leidt onderdiagnostiek van PMI tot het onthouden van een tijdige diagnose en noodzakelijke behandeling voor de patiënt. Tenslotte wordt er ook geen verschil gemaakt in bloed-afkapwaarden voor mannen en vrouwen, terwijl daar wel belangrijke aanwijzingen voor zijn. Daarnaast zijn er echter nog geen data voor PMI beschikbaar die dit man-vrouw verschil kwantificeren, maar afgeleid van primaire myocardiinfarcten, lopen vrouwen meer risico te worden blootgesteld aan deze mogelijke onderdiagnostisering.

Een PMI kan op verschillende manieren veroorzaakt worden, die te verdelen zijn in *irreversibele* en *reversibele* oorzaken. Deze reversibele oorzaken behelzen onder afsluitingen in de kransslagader, die zo snel mogelijk behandeld dienen te worden. Over het algemeen geldt hiervoor dat een interventie (een katheterinterventie of een re-operatie) binnen 12 uur de prognose van de patiënt significant verbetert. Hier is het dus niet alleen belangrijk dat er een adequate diagnose plaatsvindt, maar dat deze ook tijdig geschiedt.

Doel van het onderzoek

Het uiteindelijke doel is om de definitie van PMI te verbeteren, en daarmee de zorg voor de patiënt met coronairlijden. Hiermee kunnen we de huidige richtlijnen op nationaal en internationaal niveau aan te passen. Op die manier zullen patiënten beter en tijdiger worden gediagnosticeerd met een PMI, waarin mogelijk ook onderscheid tussen mannen en vrouwen kan worden gemaakt.

Uiteindelijk zorgt een tijdigere diagnose ook voor een snellere en betere behandeling, welke de prevalentie van toekomstig hartfalen of re-interventies vermindert.

Onderzoeksopzet

Diagnostisch gedeelte van PRIMARY:

Het primaire prospectieve onderzoek heeft als doel om de diagnostische en prognostische waarde van CK-MB en cardiale troponines (hoog-sensitief cardiaal troponine I [hs-cTnI] en T [hs-cTnT]) te bepalen in relatie tot objectief gekwantificeerde myocardschade op MRI. Voor dit onderzoek dienen 128 patiënten uiteindelijk een postoperatieve MRI te ondergaan. Rekening houdende met eventuele drop-out, moeten 143 patiënten hiervoor geïnccludeerd worden. Alle patiënten ondergaan voor en na de operatie een cardiale MRI. Na de CABG worden de patiënten de eerste uren en dagen intensief gemonitord met bloedwaardebepalingen en hartfilmpjes, waarna voor ontslag een computed tomography angiography (CTA) scan van het hart wordt gemaakt, om de functie van de bypasses te evalueren. Na 1 maand en na 1 jaar wordt de cardiale MRI herhaald. We hebben deze tijdspannes zo gedefinieerd omdat patiënten na 1 maand al voldoende van de operatie zijn hersteld en geen klachten meer ervaren bij langdurig stilliggen. Na 1 jaar kan de definitiviteit van de 1 maand-bevindingen worden vastgesteld. Bij deze opvolg-MRI-scans kan er precies worden vastgesteld hoeveel schade er is ontstaan door de operatie, en kan dit gecorreleerd worden aan de vastgestelde hs-cTnT, hs-cTnI en CK-MB-curves die in de eerste 72 uur na de operatie zijn bepaald. Gezien er, op basis van de literatuur, maar in 50% van de gevallen schade geobjectiveerd wordt na 1 maand, is er maar in 50% van de gevallen een MRI nodig om deze na 1 jaar te bevestigen.

Prognostisch gedeelte van PRIMARY:

Het doel van het prognostische gedeelte van PRIMARY is om bovenstaande te relateren aan klinische uitkomstmaten op de langere termijn. Daarom voeren we een tweede studie uit die na 1 jaar terugkijkt hoe het met de patiënten gaat, met inachtname van de volgende aspecten: de overleving, het aantal re-interventies (nieuwe catheterisatie of operatie) en het aantal patiënten dat een nieuw hartinfarct krijgt. Als we deze drie aspecten met elkaar combineren (MRI-schade, bloedwaardecurves, en prognose van de patiënt), beschikken we over de data die nodig is om de diagnostische en prognostische waarde van de biomarkers te bepalen.

Inschatting van belasting en risico

De stralingsbelasting wordt geminimaliseerd door het gebruik van de meest recente scanapparatuur en protocollen. Het gebruik van contrastmiddel draagt een laag-risico op een reactie, welke goed kan worden tegengegaan. Tenslotte wordt het aantal bloedafname momenten gereduceerd tot een minimum en zoveel mogelijk gelijkgetrokken met klinisch geïndiceerde momenten (waardoor patiënten

niet extra worden geprikt). Op basis van het NFU Kwaliteitsborging Mensgebonden Onderzoek document is er een kleine kans op licht-matige schade, en daardoor valt dit onderzoek in de '*verwaarloosbaar risico'-categorie. Gezien deze lage belasting, zijn wij van mening dat het klinisch belang van deze studie belangrijker is dan het kleine risico dat het onderzoek met zich meebrengt.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229HX
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229HX
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)

- Volwassen patiënten
- Hart-teambespreking waarin de patiënt gepland is voor multivessel CABG met meer dan één graft (meer dan LIMA-LAD)
- Geïsoleerde CABG met hartlongmachine en cardioplegisch arrest
- Wilsbekwaam om informed consent te tekenen
- Electieve of urgente chirurgie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Niet-volwassen patiënten.
- Spoedoperaties.
- Recente acuut coronaire syndromen (<14 dagen).
- Patiënten met MRI-contraindicaties (claustrofobie en MRI-incompatibele implantaten).
- Eerdere allergische reactie bij gadolinium of jodium contrast
- Redelijk tot ernstig gecompromitteerde nierfunctie
- In klinisch hartfalen
- Zwangere of lacterende patiënten

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 16-04-2024

Aantal proefpersonen: 143

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-12-2023

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
CCMO	NL85076.068.23