

Bepaling van de myocardiale functie, endotheelfunctie en perfusie in vroege en late stadia van hypertrofische cardiomyopathie.

Gepubliceerd: 24-11-2023 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

In verschillende stadia van HCM, het meten van: - Myocardiale perfusie- Myocardiale functie- Volumeparameters van het hart- Fibrose- Functie van de kleine bloedvaten (endotheelfunctie)- Diastolische functie en strain van het hart

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56339

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FUSION-HCM

Aandoening

- Myocardaandoeningen
- Hart- en vaataandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Verdikte hartspierziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amsterdam UMC

Overige ondersteuning: NWO VICI Jolanda van der Velden

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cardiomyopathie, Endotheelfunctie, Hypertrofische, Perfusie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Myocardiale perfusie
- Endotheel (dys)functie

Secundaire uitkomstmaten

- Fibrose
- Diastolische functie
- Strain
- Volume parameters
- Myocardiale efficiëntie in patiënten met gevorderde HCM (wanddikte ≥ 15 mm) die hebben meegedaan in een van de eerdere studies.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hypertrofische cardiomyopathie (HCM) is een erfelijke aandoening waarbij mensen op basis van een genetische mutatie aanleg hebben tot verdikking van de hartspier. Deze verdikking ontstaat niet op basis van drukoverbelasting zoals bij hartkleproblematiek of hoge bloeddruk, maar door een genetische afwijking. Er is tot op heden weinig bekend over hoe de genetische afwijking de verdikking van de hartspier veroorzaakt en het is nog niet mogelijk om het beloop van de ziekte te voorspellen. Bij een broer en zus met exact dezelfde mutatie kan de broer vroegtijdig hartfalen ontwikkelen, terwijl de zus met weinig klachten oud wordt. Omdat genetische screening van HCM patiënten mogelijk is, bestaat er een groep mensen waarbij de mutatie is aangetoond maar die niet ziek zijn. Deze 'mutatiedragers' worden elke 2 jaar cardiologisch onderzocht om de ontwikkeling van HCM te monitoren, maar er is geen manier om te voorspellen welke

mutatiedrager HCM ontwikkelt. Hier is onderzoek voor nodig.

De genetische mutatie die HCM veroorzaakt, zorgt voor een cascade aan functionele en metabole veranderingen die uiteindelijk tot de ziekte leiden. Naast een energietekort in de hartspier, worden er ook een verminderde perfusie, diastolische dysfunctie en microvasculaire dysfunctie gezien, zelfs voordat er hypertrofie ontstaat. Wij denken dat deze energiedeficiëntie, metabole en mitochondriële veranderingen veroorzaakt, wat leidt tot diastolische dysfunctie en afgenomen perfusie van het hart, voordat de hartspier verdikt. Of de genetische mutatie direct de microvasculaire remodeling veroorzaakt en daarmee zorgt voor microvasculaire dysfunctie, of dat het een gevolg is van diastolische dysfunctie en daardoor afgenomen perfusie, is onbekend. De causaliteit en volgorde van deze cardiovasculaire veranderingen is nodig om gerichte preventieve therapieën te kunnen ontwikkelen.

Omdat het pathomechanisme meest waarschijnlijk een cascade van veranderingen is, zullen de onderzoeken worden gedaan in drie verschillende stadia van de ziekte: mutatiedragers zonder tekenen van de ziekte, mutatiedragers met een mild fenotype van de ziekte en patiënten met gevorderde HCM. Omdat de MYBPC3 en MYH7 mutaties de overgrote meerderheid van HCM veroorzaken, zullen we beide mutaties includeren.

De onderzoeken zullen ook gedaan worden in gezonde controles, om de normale (gezonde) waarden te bepalen.

Doel van het onderzoek

In verschillende stadia van HCM, het meten van:

- Myocardiale perfusie
- Myocardiale functie
- Volumeparameters van het hart
- Fibrose
- Functie van de kleine bloedvaten (endotheelfunctie)
- Diastolische functie en strain van het hart

Onderzoeksopzet

Observationeel onderzoek met invasieve metingen.

Inschatting van belasting en risico

De proefpersonen zullen twee dagen naar het ziekenhuis moeten komen, waarbij dit 1 dag gedurende 6 uur is en de andere dag gedurende 2 uur.

Hierbij moeten ze gedurende langere tijd in scanners stilliggen, er worden intraveneuze lijnen ingebracht, wat als onprettig en pijnlijk kan worden ervaren.

Averse reacties op dotarem zijn zeldzaam. De bijwerkingen van adenosine kunnen

als onprettig worden ervaren. Er zal altijd een arts aanwezig zijn om de test te staken en in te grijpen indien dit nodig is. De stralingsbelasting van dit onderzoek is beperkt. De stralingsbelasting van de PET/CT onderzoeken is 1,8-4,8 mSv. De stralingsbelasting valt in categorie IIB en is geassocieerd met een laag risico. Het uitvoeren van het onderzoek in deze populatie is gerechtvaardigd omdat het onderzoek uitgebreid klinisch zal kijken naar het ziekteproces van HCM en hier aanknopingspunten probeert te vinden voor het beter voorspellen van het ziekteproces en/of het ontwikkelen van preventieve therapieën.

Deze studie zal veel kennis opleveren over het pathomechanisme van HCM. Deze studie is de eerste studie die uitgebreide metingen doet naar de functie en doorbloeding van het hart en de functie van de bloedvaten in verschillende stadia van HCM met behulp van verschillende technieken. Uitkomsten van deze studie kunnen mogelijk bijdragen aan de voorspellingstechnieken voor HCM die momenteel niet bestaan. Daarnaast kunnen er nieuwe aanknopingspunten voor therapie gevonden worden. Omdat er in deze studie meerdere technieken met elkaar vergeleken worden, ontstaat er ook meer kennis over het gebruik van minder belastende/dure/invasieve methoden om het ontstaan van ziekte te voorspellen.

Voor deze studie is het essentieel dat MYBPC3 en MYH7 mutatie dragers worden gebruikt, omdat mutaties in deze twee genen het overgrote deel van HCM veroorzaakt. De kennis en expertise in het Amsterdam UMC en HCM minimaliseert het risico bijkomend bij deze studie. Alle procedures behoudens de Laser Speckle Contrast Analysis en Oxygenation-Sensitive Cardiac Magnetic Resonance Imaging (een nieuwe sequence tijdens de MRI scan) worden routinematig uitgevoerd in het Amsterdam UMC.

Contactpersonen

Publiek

Amsterdam UMC

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Amsterdam UMC

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
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)

MYBPC3 mutatie drager

MYH7 mutatie drager

Genotype-negatieve eerstegraads familielid van MYBPC3 of MYH7 mutatie drager

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

≥ 70 jaar oud

Insuline-afhankelijke diabetes mellitus

Zwangerschap

Roken

Claustrofobie

Pacemaker/ICD

Nierinsufficiëntie < 30 eGFR

Hypertensie (systolisch > 140 mmHg of diastolisch > 90 mmHg)

Voor de genotype negatieve groep, geen fenotype groep en mild fenotype groep:
het gebruik van antihypertensiva (diuretica, betablokkers, ACE-remmers,
angiotensine II-receptorblokkers, calciumantagonisten, alfablokkers)

Voor de HCM fenotype groep: wanneer het onveilig wordt geacht om tijdelijk de
bloeddrukmedicatie te staken voor twee dagen (beoordeeld door behandelend
cardioloog)

LVOT gradient > 50 mmHg

Aortaklepstenose

Linkerbundeltakblok

(Voorgeschiedenis van) obstructief coronairlijden

Chronisch atriumfibrilleren

Hormoontherapie

Tweede of derdegraads AV blok, Sick Sinus syndroom, verlengd QT-interval

Astma of ander obstructief longlijden

Voorgeschiedenis van bijwerkingen tijdens adenosine of dotarem

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	05-09-2024
Aantal proefpersonen:	100
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	NL83573.018.23