

Projektprotokol

**Dynamit Molecular Imaging Techniques I: GFR**  
(DynaMIT I: GFR)

Dato: 15. oktober 2024

Version: 3.0

RVK anmeldelsesnr.: 111920

# INDHOLD

1. Formål .....	3
2. Baggrund .....	3
3. Patientforløb .....	4
4. Metoder og endepunkter .....	5
4.1 Pilotfase .....	5
4.2 Endepunkter .....	5
4.2.1 Primært endepunkt .....	5
4.2.2 Sekundære endepunkter .....	5
4.3 Forventede risici og mulige løsninger .....	6
5. Population .....	6
5.1 Inklusionskriterier, positive (skal være opfyldt, for at pt. kan indgå) .....	6
5.2 Inklusionskriterier, negative (hvis de er opfyldt, indgår pt. <u>ikke</u> ) .....	6
5.3 Eksklusionskriterier .....	6
6. Statistik .....	6
6.1 Analysedatasæt .....	6
6.2 Analyseplan .....	6
6.3 Patientantallets begrundelse .....	7
6.4 Interimanalyse .....	7
7. Databehandling og -registrering .....	7
8. Direkte adgang til kildedata og dokumentation .....	7
9. Kvalitetskontrol og kvalitetssikring .....	7
10. Etik .....	7
11. Finansiering .....	8
12. Politik for publikationer .....	8
13. Tidsplan .....	8
14. Organisation og personale .....	8
15. Forkortelser .....	9
16. Referencer .....	10

## 1. Formål

Projektets hovedformål er at undersøge, om en variant af den nuklearmedicinske undersøgelse renografi kan udføres på en ny måde, der giver yderligere informationer og er mere patientvenlig.

## 2. Baggrund

Hjerteforeningen har vurderet, at ca. 1,5 million danskere har hypertension, 30% af dem uden at vide det. Hypertension belaster kredsløbet og øger risikoen for farlig og livstruende sygdom (1).

Blandt hypertenikere har størstedelen essentiel hypertension, mens 5-10 % har hypertension sekundært til anden sygdom. Hos en del i sidstnævnte gruppe findes årsagen i en nyrearteriestenose, kaldet renovaskulær hypertension, typisk forårsaget af aterosklerose, sjældnere i form af fibromuskulær dysplasi (2). Renovaskulær hypertension kan i princippet kureres (3), og det er derfor vigtigt, at disse patienter diagnosticeres. Dette kan imidlertid være vanskeligt, og derfor gennemgår hypertensionspatienter mistænkt for renovaskulær hypertension ofte et længere udredningsforløb, i hvilket renografi med og evt. også uden hæmning af kroppens renin-angiotensin-aldosteron-system (RAAS) indgår.

Ved nyrearteriestenose findes nedsat flow i de afferente arterioler i nyrens filtrerende enheder, glomeruli. For at opretholde et passende filtrationstryk øger kroppen sin produktion af *angiotensin-converting enzyme*, ACE, der via højere aktivitet i RAAS medfører vasokonstriktion af nyrenes efferente arterioler. Ved en såkaldt ACE-hæmmer-renografi undersøges nyrenes funktion efter blokering af ACE med lægemidlet Captopril. Hvis nyrefunktionen i den situation er påvirket, kan det skyldes, at nyren er afhængig af ACE for at kunne opretholde sin funktion. Det sandsynliggøres ved udførelse af en almindelig (baseline-) renografi uden ACE-hæmning en anden dag til sammenligning, idet en ændring i nyrefunktionen under ACE-hæmning vil tale for renovaskulær årsag. Begge renografier kan udføres med sporstofferne Tc-99m-MAG3 eller Tc-99m-DTPA.

Nyrefunktion udtrykkes blandt andet ved glomerulær filtrationsrate (GFR), som ikke er direkte målbar men kan beregnes forholdsvis præcist ud fra en række blodprøver i løbet af flere timer efter indgift af en lille mængde sporstof, typisk Tc-99m-DTPA. Renografi er en dynamisk scintigrafisk undersøgelse af nyrerne, hvorved der indgives et radioaktivt sporstof (tracer), som optages og udskilles af nyrerne, hvilket kan måles med et gammakamera. Renografi gennemføres på mindre end en halv time. Nyrenes behandling af sporstoffet og karakteristika af kurveforløbene målt ved konventionel dynamisk planar (2-dimensionel) scanning er i et vist omfang korreleret til GFR og kan beregnes for hver enkelt nyre, men er ikke et særligt præcist estimat og er i øvrigt påvirket af en række andre forhold, fx hydreringsgrad (4, 5).

Det er nyligt beskrevet, hvordan GFR og modeller af nyrefunktionen kan udledes af 3-dimensionelle scanninger i form af dynamisk PET/CT-scanning (6, 7). Der er dog ikke foretaget studier ved brug af dynamisk 3-dimensionel gammakameraundersøgelse, såkaldt SPECT/CT, eftersom denne metode hidtil har været en tidskrævende undersøgelse med metodologiske begrænsninger. Med en ny type SPECT/CT-kamera er tidsopløsningen nu så høj, at det er muligt at lave dynamisk SPECT/CT, herunder SPECT/CT-renografi, med forventet større validitet til følge.

Med dette *feasibility study* ønsker vi at vise, at GFR og evt. andre relevante fysiologiske parametre (fx nyreperfusion) kan måles på enkeltnyre-niveau med dynamisk SPECT/CT og modellering af

nyrefunktionen, og at undersøgelsen kan laves med en præcision, som kan detektere GFR-ændringer påført ved en ACE-hæmmer.

Perspektivet ved forsøget er, at undersøgelsesvarigheden kan reduceres betragteligt i forhold til GFR-bestemmelse med blodprøver, og at man med objektive mål (talværdier) for nyrefunktionen opnår en større validitet end ved den nuværende mere subjektive vurdering af ændringer i renografiens kurveforløb. Desuden giver metoden mulighed for at lave baseline- og ACE-hæmmer undersøgelser på samme dag, hvilket både er mere patientvenligt end nuværende praksis og giver større sikkerhed for, at de to undersøgelsessituationer er sammenlignelige. I en kontekst af nyrefysiologisk forskning vil måling af GFR-ændringer og nyrernes plasmaflow i diverse interventions-undersøgelser have stor supplerende værdi.

Projektteamet har forudgående viden om dynamisk SPECT/CT af hjernen fra tidligere studier, og to pilotforsøg med dynamisk SPECT/CT-renografi på raske frivillige har vist metodens gennemførlighed.

### **3. Patientforløb**

I et prospektivt design ønsker vi at tilbyde alle patienter, som via Hypertensionsklinikken ved OUH henvises til ACE-hæmmer-renografi i Nuklearmedicinsk Afdeling, at få undersøgelsen udført med den nye frem for den konventionelle teknik. Lægen i Hypertensionsklinikken informerer på henvisningstidspunktet patienten om projektet og spørger, om vi må tilsende dem skriftligt materiale om projektet. Det anføres i henvisningen til Nuklearmedicinsk Afdeling, om patienten har sagt nej eller ja til at modtage deltagerinformation, og når henvisningen visiteres af den klinisk ansvarlige læge, anfører denne, om deltagerinformation skal sendes til patienten fra Nuklearmedicinsk Afdeling. Efter patienten har modtaget projekthinformation, vil den forsøgsansvarlige læge kontakte patienten telefonisk mhp, om de er interesseret i mundtlig information om forsøget, som i så fald kan gives i samme forbindelse, hvis samtalen foregår uforstyrret, eller—hvis patienten ønsker det—ved separat fremmøde i Nuklearmedicinsk Afdeling, hvor samtalen kan foregå i kontorlokale uden forstyrrelser, og hvor patienten kan medbringe en bisidder; dette oplyses i telefonen. Dernæst kan patienten, evt. efter 24 timers betænkningstid, takke ja eller nej til deltagelse i projektet og blive booket til den undersøgelse, de har valgt (konventionel eller i projektregi). Ved deltagelse i projektet underskriver patienten samtykkeerklæring på første undersøgelsesdag. Valget har ingen opsættende virkning på undersøgelsestidspunktet og ingen behandlingsmæssige konsekvenser for den enkelte. I begge tilfælde besvares undersøgelsen i den kliniske rutine på vanlig vis. Ved udførelse af SPECT/CT bliver CT-scanningen gennemset af den klinisk ansvarlige læge mhp bifund, der afføder indikation for yderligere undersøgelser. I givet fald informeres patienten om dette, medmindre vedkommende har anført, at de ikke ønsker besked herom. Yderligere resultater opsamles af projektgruppen.

Patienterne udgør således en konsekutiv serie, og vi tilstræber at inkludere ti patienter.

Patienterne identificeres på henvisningstidspunktet, og der er ikke behov for at få videregivet oplysninger ud over den enkelte henvisning for at kunne rekruttere deltagere.

## 4. Metoder og endepunkter

Hos projektdeltagere, der rutinemæssigt skulle have udført 2-dimensionel ACE-hæmmer-renografi med sporstoffet MAG3, udføres i stedet 3-dimensionel ACE-hæmmer-renografi med DTPA. Patienterne møder som vanligt til indtagelse af Captopril-tablet og venter en time før selve kameraoptagelsen. I ventetiden måles patientens blodtryk med observation på vanlig vis. Efter lejring på kameraet (Veriton SPECT/CT) udføres indledningsvist en lavdosis-CT-scanning. Derefter indgives sporstoffet (200 MBq Tc-99m-DTPA) i en armvene, og SPECT-optagelsen startes. Denne varer 22 minutter (i projektregi forlænges kameraoptagelsen af hensyn til sammenlignelighed mellem metoderne).

Efter optagelsen må patienten sidde, stå og gå efter eget ønske. Der udtages blodprøver (to gange 10 ml) til spild og derefter tre gange to blodprøver (10 ml) 3, 4 og 5 timer efter sporstofindgift, hvorefter patienten må tage hjem. Det samlede tidsforbrug er altså (ligesom med den eksisterende metode) én times forberedelse, ca. 30 minutter til scanningen (ligesom nu) og blodprøvetagning efter 3, 4 og 5 timer fra scanningsstart, dvs. godt 6 timer i alt.

Såfremt renografien under ACE-hæmmer-belastning ikke udelukker nyrearteriestenose, vil patienterne få udført endnu en SPECT/CT-DTPA-renografi inkl. blodprøvetagning 1-3 uger efter den primære scanning.

Renografidata processeres af fysiker, og der afgives klinisk svar til henvisende læge med beskrivelse af funktionsfordeling, optagelse og udskillelse for de to nyrer. Blodprøver centrifugeres, afpipetteres og behandles af lokalt personale. For hver patient udledes GFR-værdi og værdi for nyreperfusion på enkeltnyreniveau ved fysiker. Den blodprøvebaserede og SPECT/CT-baserede GFR-værdi sammenlignes af fysiker.

Det samlede datasæt genereres således ad hoc, og der søges ikke om adgang til journaldata.

### 4.1 Pilotfase

Er gennemført.

### 4.2 Endepunkter

#### 4.2.1 Primært endepunkt

4.2.1.1 Korrelation mellem biokemisk bestemt GFR og SPECT/CT-baseret GFR.

#### 4.2.2 Sekundære endepunkter

4.2.2.1 Ændring i GFR ved måling med og uden ACE-hæmmer.

4.2.2.2 Renal plasma flow og ændring heri med og uden ACE-hæmmer.

Eksplorativt tilstræbes en vurdering af metodens fordele og ulemper, herunder om eventuelle modelbegrænsninger og uoverensstemmelser mellem blodprøve- og SPECT/CT-baserede værdier er afhængige af nyrefunktionen, og om kvantitative værdier for renal plasma flow er korreleret til CT-fund (nyre- og nyrearteriestørrelse).

### ***4.3 Forventede risici og mulige løsninger***

En CT-scanning som beskrevet her bidrager med 1-2 mSv. To CT-scanninger øger teoretisk set risikoen for udvikling af stråleinduceret cancer fra de 25 %, som vi alle har, til 25,03 %.

Der er mulighed for uventede fund ved CT-scanning. Disse håndteres som ved andre CT-scanninger i afdelingen, medmindre patienten har frabedt sig at blive informeret herom.

Patienterne kan kun bookes på dage, hvor det særlige SPECT/CT-kamera er ledigt, og hvor der er personale til stede som kan udføre undersøgelsen. Kort ventetid kan derfor forekomme, men undersøgelsen er i princippet aldrig hastende. Standard ACE-hæmmer-renografi udføres heller ikke dagligt.

Der forventes ingen bivirkninger, ulykker eller skader i forbindelse med undersøgelserne, jf. afsnit 10. Etik.

## **5. Population**

### ***5.1 Inklusionskriterier, positive (skal være opfyldt, for at pt. kan indgå)***

Alle voksne patienter, der i Hypertensionsklinikken ved OUH henvises til ACE-hæmmer-renografi.

### ***5.2 Inklusionskriterier, negative (hvis de er opfyldt, indgår pt. ikke)***

- Alder under 18 år.
- Manglende evne til at forstå informationsmateriale.

### ***5.3 Eksklusionskriterier***

Ikke relevant.

## **6. Statistik**

### ***6.1 Analysedatasæt***

Datasættet udgøres af patienter med resultater for de primære endepunkter. I tilfælde af manglende data bliver ingen data genereret (dvs. ingen anvendelse af 'imputation methods').

### ***6.2 Analyseplan***

Biokemisk bestemt GFR og SPECT/CT-baserede GFR-værdier sammenlignes med beregning af korrelationskoefficient og Bland-Altman-plot.

### **6.3 Patientantallets begrundelse**

Forsøget er et pilot- og feasibility-studie. Det vurderes, at ti patienter er tilstrækkeligt til dette formål.

### **6.4 Interimanalyse**

Data for nævnte endepunkter analyseres konsekutivt, men resultaterne får ingen indflydelse på den videre inklusion indtil de tilstræbte 10 patienter.

## **7. Databehandling og -registrering**

Projektet anmeldes som offentlig forskning til direktionssekretariatet på OUH. Billedmateriale opbevares som andre billedsvar på afdelingens sikrede drev. Øvrige og afledte data opbevares på sikkert og logget T-drev (Audit Share) og analyseres med validerede programmer (Stata). Derved sikres overholdelse af databeskyttelsesforordningen og databeskyttelsesloven.

## **8. Direkte adgang til kildedata og dokumentation**

Ønsker Den Regionale Videnskabsetiske Komite for Region Syddanmark eller en anden regulerende myndighed indblik i studiet, gives direkte adgang til det ønskede materiale.

## **9. Kvalitetskontrol og kvalitetssikring**

Data bliver indtastet én gang og tjekket derefter.

## **10. Etik**

Undersøgelse i projektregi påfører patienterne ekstra undersøgelser i forhold til nuværende klinisk standard. Det gælder lavdosis-CT-scanning, som medfører en stråledosis mindre end den naturlige årlige baggrundsstråling i Danmark, samt ekstra blodprøvetagninger (80 ml), hos nogle af patienterne to gange. Blodprøver kasseres efter analyse.

I henhold til Appendiks 2 Retningslinjer om anvendelse af ioniserende stråling i sundhedsvidenskabelige forsøg, udgivet af NVK i december 2011, falder projektet inden for risikokategori IIb, hvor den sociale nytteværdi er mellem til moderat, og risikoen i forhold til nytteværdien er mindre til middel.

Som anført i afsnit 4.3 forventes ingen gener for patienten. Både nuklearmedicinske undersøgelser og CT-scanninger udføres i stort antal på daglig basis og overvåges nøje. Sporstofindgift er ikke forbundet med en risiko for allergisk reaktion, og CT-scanningen udføres uden kontrastindgift. Skulle der mod forventning indtræde bivirkninger eller skader, er deltagerne omfattet af

patienterstatningen på samme måde som ved almindelig klinisk undersøgelse.

## 11. Finansiering

Der søges fondsmidler til studiet, som også forventes støttet af Nuklearmedicinsk afdeling ved intern finansiering, da det drejer sig om udvikling af kendt undersøgelse og led i uddannelse af hospitalsfysiker. Eventuelle fondsmidler vil blive brugt til utensilier og aflønning af TAP, der er behjælpeligt ved scanning, blodprøvetagning og -analyse. Der udbetales ikke VIP-løn af projektmidler, idet projektteamet dels udfører projektet i arbejdstiden, dels bidrager med interesselimer. I ansøgninger er oplyst Region Syddanmarks CVR-nummer og kontonummer til OUHs ForskerService, og eventuelle fondsmidler udbetales til forskningskonto, der er underlagt offentlig revision. Forsker har ingen økonomisk tilknytning til eventuelle støttegivere eller andre interessenter i projektet.

## 12. Politik for publikationer

Resultaterne planlægges publiceret i internationale, *peer review* tidsskrifter. Regler for offentliggørelse, manuskriptudformning, forfatterrettigheder m.m. følger de internationale regler formuleret af "The International Committee of Medical Journal Editors"; <http://www.icmje.org/author>. Det vil sige, at ikke alle i projektgruppen automatisk er medforfattere på eventuelle publikationer, men at dette kræver væsentlige bidrag til 1) idé/plan, 2) udførelse/dataindsamling/analyse/fortolkning, samt 3) manuskriptudformning. Såvel positive som negative eller inkonklusive resultater søges offentliggjort. Data tilhører styregruppen.

## 13. Tidsplan

Patientrekruttering påbegyndes, så snart godkendelse foreligger. Vi forventer at kunne indsamle data i løbet af efterår 2024, forår og sommer 2025. Data analyseres løbende. Publikation/formidling forventes igangsat i 2025.

Ifølge dataudtræk er der i Nuklearmedicinsk Afdeling udført 108 ACE-hæmmer-renografier de seneste 730 dage, dvs. godt én patient om ugen. Den lange dataindsamlingsperiode skal sikre, at vi når at indsamle data fra ti patienter, selv om ikke alle henviste ønsker at deltage, og til trods for at der vil være ferieperioder og lignende, hvor inklusion ikke er mulig.

## 14. Organisation og personale

**Nuklearmedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital (OUH)**

Christian Walther Andersen, fysiker (projektleder)

Svend Hvidsten, hospitalsfysiker (hovedvejleder)



Jane Simonsen, ledende overlæge, ph.d. (klinisk ansvarlig)

Kasper Thilsing-Hansen, cheffysiker

Monika Grazyna Skulska, radiokemiker

Initiativet til projektet er udsprunget af samarbejde mellem ovennævnte personer.

### **Endokrinologisk Afdeling M, OUH**

Steen Bonnema, overlæge, professor, ph.d., dr. med.

## **15. Forkortelser**

CT:	computed tomography
DTPA:	diethyltriamin pentaacetat
MAG3:	mercaptoacetyltriglycerin
PET:	positron emission tomography
SPECT:	single-photon emission computed tomography
Tc-99m:	technetium-99m

## 16. Referencer

1. Fakta om hjerte-kar-sygdom i Danmark [Available from: <https://hjertereforeningen.dk/forskning/fakta/noegletal/>].
2. Sekundær hypertension NBV [Available from: <https://endocrinology.dk/nbv/andre-endokrinologiske-sygdomme/sekundaer-hypertension/>].
3. Aterosklerotisk renovaskulær sygdom [Available from: <https://ugeskriftet.dk/videnskab/aterosklerotisk-renovaskulaer-sygdom>].
4. Gates GF. Glomerular filtration rate: estimation from fractional renal accumulation of 99mTc-DTPA (stannous). AJR Am J Roentgenol. 1982;138(3):565-70.
5. Mulligan JS, Blue PW, Hasbargen JA. Methods for measuring GFR with technetium-99m-DTPA: an analysis of several common methods. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. 1990;31(7):1211-9.
6. Hofman M, Binns D, Johnston V, Siva S, Thompson M, Eu P, et al. 68Ga-EDTA PET/CT imaging and plasma clearance for glomerular filtration rate quantification: comparison to conventional 51Cr-EDTA. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. 2015;56(3):405-9.
7. Kersting D, Sraieb M, Seifert R, Costa PF, Kazek S, Kessler L, et al. First experiences with dynamic renal [(68)Ga]Ga-DOTA PET/CT: a comparison to renal scintigraphy and compartmental modelling to non-invasively estimate the glomerular filtration rate. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2022;49(10):3373-86.