

Myocardiale perfusie en functie in patiënten met chronisch hartfalen, behandeld met erythropoietine, gemeten door middel van PET en MRI

Gepubliceerd: 14-09-2009 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

Het doel van de studie is de evaluatie van de erythropoietine-onafhankelijke effecten van rHu-EPO op de myocardiale perfusie en functie in patiënten met chronisch hartfalen.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Falen van de hartfunctie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON33549

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

REACH

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

Hartfalen ; Verminderde corfunctie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Erythropoietine, Hartfalen, myocardiale functie, myocardiale perfusie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Onderzoek naar de effecten van rHu-EPO op myocardiale perfusie en efficiëntie in patiënten met CHF door middel van PET en MRI. Onderzoek naar de effecten van rHu-EPO

Secundaire uitkomstmaten

*Onderzoek naar de effecten van rHu-EPO op ventriculaire remodeling parameters, zoals LV- en RV-volumes en ejectiefractie en LV-massa.

*Onderzoek naar de effecten van rHu-EPO op regionale systolische en diastolische myocardiale functie.

*Onderzoek naar de effecten van rHu-EPO op de plasmaspiegels van NT-proBNP, interleukine 6, CRP en Cystatine C (markers voor de ernst van hartfalen).

*Onderzoek naar de effecten van rHu-EPO op VEGF, Troponine T en TNF alpha (geassocieerd met angiogenese en apoptose)

*Onderzoek naar de effecten van rHu-EPO op het plasma niveau van EPC's, die in respons op ischaemie angiogenese kunnen bevorderen.

*Onderzoek naar de effecten van rHu-EPO naar plasmaspiegels van catecholamines.

*Onderzoek naar de effecten van rHu-EPO op NYHA-klasse en kwaliteit van leven (Minnesota life questionnaire), VO2-max en 6-minuten looptest.

*Onderzoek naar de effecten van rHu-EPO op de cognitieve functie.

*Onderzoek naar de effecten van rHu-EPO op de microvasculaire functie van huis-

en skeletspier weefsel.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronisch hartfalen (CHF) is geassocieerd met een complex aan symptomen, gerelateerd aan systolische en/of diastolische myocardiale dysfunctie. CHF vertoont een stijgende prevalentie, is verantwoordelijk voor substantiele morbiditeit en mortaliteit en levert een belangrijke bijdrage aan de stijgende kosten van de gezondheidszorg. The prognose van CHF is de laatste 20 jaar verbeterd als gevolg van farmacologische behandelingen die het neuro-humorale systeem beïnvloeden en als gevolg van cardiale resynchronisatie therapie. Toch blijft de mortaliteit en morbiditeit van patiënten met CHF hoog met een 5 jaars overleving van circa 35% na de initiele dosis.

Recent is anemie, een veel voorkomende comorbiditeit bij patiënten met CHF, geïdentificeerd als een onafhankelijke voorspeller van mortaliteit in deze patiëntencategorie. Correctie van anemie is geassocieerd met een afname van klachten en een verbeterde ventriculaire functie. Patiënten met hartfalen ontwikkelen anemie als gevolg van nierfunctiestoornissen, afgenomen productie van erythropoietine of een verminderde gevoeligheid van het beenmerg voor erythropoietine. De aanwezigheid van anemie draagt bij aan myocardiale dysfunctie door het veroorzaken van hypoxie (ischaemie) en door het verhogen van de belasting voor het hart en daarmee de myocardiale zuurstofbehoefte. Cardiale remodeling kan optreden in reactie op het verlies van contractiliteit en de toegenomen belasting en om een adequaat slagvolume te behouden. Deze remodeling is geassocieerd met een mismatch tussen de myocardiale zuurstofbehoefte en -aanbod. CHF is, ongeacht de etiologie, geassocieerd met ischaemie als gevolg van een relatieve vermindering van de microvasculaire capaciteit van het myocard en met gestimuleerde apoptose. Anemie leidt tot een verdere disbalans tussen zuurstofaanbod en -behoefte.

Studies hebben een positieve relatie aangetoond tussen de hoogte van het Hb en een verbetering van symptomen en overleving bij patiënten met CHF. Andere klinische studies kunnen deze resultaten echter niet reproduceren. Daarnaast is er geen studie bekend die de werkingsmechanismen van rHu-EPO laat zien. RHu-EPO verhoogt niet alleen het Hb, maar stimuleert ook pro-angiogenetische en anti-apoptotische effecten. Hierdoor kan de hypothese worden gesteld dat rHu-EPO de balans tussen zuurstofbehoefte en -aanbod kan herstellen door angiogenese te bevorderen in het myocard met relatieve onderperfusie. Daarnaast kan rHu-EPO het verlies van myocyten beperken door de anti-apoptotische effecten.

Deze erythropoiese-onafhankelijke effecten van rHu-EPO kunnen resulteren in een verbetering van de myocardiale perfusie en functie en kan de progressie van

hartfalen afremmen.

Doel van het onderzoek

Het doel van de studie is de evaluatie van de erythropoietine-onafhankelijke effecten van rHu-EPO op de myocardiale perfusie en functie in patiënten met chronisch hartfalen.

Onderzoeksopzet

Open label, gerandomiseerde (1:1) interventiestudie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met verschillende doseringen rHu-EPO, wekelijks subcutaan toegediend.

Inschatting van belasting en risico

Belasting voor de patiënt:

Aantal extra polikliniekbezoeken: van de 6 bezoeken zijn er 3 extra voor de studie, de overige horen bij de gebruikelijke behandeling. 2 extra bezoeken voor MRI en PET.

Aantal bloedafnames: bij in totaal 13 bezoeken zullen 2-4 buisjes bloed worden afgenomen (max. 10 ml per buisje)

Aanvullende testen: VO₂-max, 6 min looptest, echocardiografie, ECG

Vragenlijsten: Minnesota life questionnaire, cognitieve functie test, Framingham Heart Failure Score

Lichamelijk en psychisch ongemak geassocieerd met deelname: wekelijkse onderhuidse injectie met rHu-EPO kan pijnlijk zijn.

Tijdens de PET-scan worden patiënten blootgesteld aan een totaal van 4,3 mSv voor het gehele protocol (2,15 mSv per sessie). Dit is vergelijkbaar met ± 2 maal de jaarlijkse achtergrondstraling. De totale scan-duur is 1,5 uur per scan. Tijdens beide PET-scans wordt Adenosine iv toegediend wat kortdurend bijwerkingen kan geven zoals hoofdpijn, kortademigheid, hartkloppingen en pijn op de borst. In het algemeen zijn deze bijwerkingen beperkt en kunnen worden verminderd door de dosering aan te passen. In geval van een daling van de systolische bloeddruk > 20 mmHg zal de Adenosine worden gestaakt. Gezien de halfwaardetijd van Adenosine (6 sec) zal dit leiden tot een direct herstel van de bloeddruk en bijwerkingen.

Risico's:

Patiënten die worden behandeld met rHu-EPO lopen risico's die geassocieerd zijn met het medicijn, zoals beschreven in de SMPC. Daarnaast zijn er enkele studies die suggereren dat anemie hartfalen kan versterken en dat de behandeling hiervan een positief effect kan hebben op symptomen en van cardiale functie parameters. Er is een studie beschreven waarin een verhoogde mortaliteit is

gezien bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen en hartfalen tijdens de behandeling met erythropoietine.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

de Boelelaan 117
1081 HV Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

de Boelelaan 117
1081 HV Amsterdam
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)

- Mannelijke en vrouwelijke patiënten vanaf 18 jaar.
- Congestief hartfalen, NYHA II-IV; gebaseerd op klachten van de patiënt bij randomisatie en een gedocumenteerde ejectie fractie <45%; vastgesteld door middel van echocardiografie,

- CMR of nuclair onderzoek binnen 6 maanden voorafgaand aan de randomisatie.
- Anemie (Hb <10,0 g/dL [6,2 mmol/L], en een normaal serum ijzer (serum ijzer > 11 µmol, ferritine < 14 µG/L).
 - Patiënten moeten minimaal 3 maanden klinisch stabiel zijn: geen toevoegingen of staken van medicatie voor de behandeling van hartfalen; en geen opname in het ziekenhuis in verband met hartfalen in de 3 maanden voorafgaand aan de randomisatie.
 - Geschreven informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Bekende overgevoeligheid voor NeoRecormon of de componenten daarvan.
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd met onvoldoende anticonceptuele maatregelen.
- Zwangerschap
- Deelname aan een medicijnstudie in de 6 maanden voorafgaand aan de randomisatie.
- Bekende niet-hartfalen gerelateerde oorzaak van anemie.
- Ernstige nierfunctiestoornis, kreatinineklaring < 30 ml/min (volgens Cockcroft-Gould formule) of een serum kreatinine >220 mmol/L.
- Geplande revascularisatieprocedure (PTCA, CABG) of CRT (cardiale resynchronisatie therapie) bekend bij toetreding in het onderzoek.
- elke voorziene indicatie voor chirurgie tijdens de studie-periode.
- Ernstig COPD (FEV1 < 1.0 L).
- Onvoldoende gereguleerde hypertensie (>140/90)
- Patiënten met in de voorgeschiedenis een veneuze trombo-embolische aandoening.
- Patiënten met congestief hartfalen die niet klinisch stabiel zijn, dat wil zeggen een toevoeging of staken van een medicament (veranderingen in dosering zijn wel toegestaan) of een ziekenhuisopname in de 3 maanden voorafgaand aan de randomisatie.
- Patiënten met een myocardiinfarct of CVA binnen 6 maanden voorafgaand aan de randomisatie.
- Contraindicatie voor MRI (geimplanteerde devices, claustrofobie).
- Behandelbare maligniteit.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-01-2009

Aantal proefpersonen: 40

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: NeoRecormon

Generieke naam: Recombinant humaan erythropoietine beta

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2008-007095-18-NL

NL23261.029.08