

De definitie van ijzerdeficiëntie in chronische hartfalen (DEFINE-HF) studie

Gepubliceerd: 01-10-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Primaire doelstelling: 1. Het identificeren van nieuwe of additionele markers voor het diagnosticeren van absolute (en functionele) ID in chronisch HF en deze markers te vergelijken met de gouden standaard (ijzerkleuring op beenmerg). Secundaire...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36894

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Ijzerdeficiëntie in hartfalen

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

Hartfalen en ijzergebrek

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: van Buchem stichting; Groningen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Anemie, Beenmerg, Hartfalen, Ijzerdeficiëntie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire onderzoeksvariabele:

1. Sensitiviteit en specificiteit van mogelijk nieuwe serum markers in het voorspellen van de ijzerstatus in het lichaam en deze te vergelijken met de gouden standaard (ijzerkleuring op beenmerg).

Secundaire uitkomstmaten

Verschillen tussen proefpersonen met/ zonder ID en tussen proefpersonen met/ zonder chronisch HF in:

1. Baseline karakteristieken (bv. leeftijd, geslacht, NYHA klasse, comorbiditeiten).
2. Rechter en linker ventriculaire systolische/diastolische functie (verkregen door middel van echocardiografie).
3. Bloed en urine markers (bv. hemoglobine, inflammatiemarkers, nierfunctie, NT-proBNP).
4. Snelheid en mate van eryptose (bv. versnelt inkrimpen van erythrocyten).
5. Vitale status/hospitalisaties

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks verbeteringen inde behandeling van chronisch hartfalen (HF), blijft deze aandoening de meest voorkomende doodsoorzaak in de Westerse wereld. Daarnaast blijven kwaliteit van leven en inspanningsvermogen vaak achter bij deze patiënten. Ook comorbiditeiten, zoals anemie, zijn veelvoorkomend bij chronisch HF en dragen bij aan een verminderd inspanningsvermogen en een slechtere prognose. De oorzaak van anemie bij patiënten met HF is echter vaak

complex en multifactorieel. Het is echter steeds meer de vraag of de anemie zelf bijdraagt aan een slechtere prognose of dat de oorzaken van de anemie verantwoordelijk zijn voor deze bijdrage.

In de ontstaanswijze van anemie bij patiënten met chronisch HF is recentelijk ontdekt dat deze patiënten meer geneigd zijn om een ijzerdeficiëntie (ID) te ontwikkelen. Traditioneel werd gedacht dat ID alleen klinische consequenties had wanneer er ook een anemie was. Echter, een verlaagde hemoglobine concentratie kan het gevolg zijn van een graduele depletie van de ijzervoorraad van het lichaam. Zelfs als patiënten nog geen anemie hebben, blijkt ID al vaak voor te komen.

Recentelijk is ook aangetoond dat ID een individuele voorspeller van prognose is bij patiënten met chronisch HF. Conceptueel kan dit het resultaat zijn van de een graduele depletie van de ijzervoorraad in het lichaam (absolute ID). Daarnaast kan ID "relatief" of "functioneel" zijn, als resultaat van een inflammatoir proces en de aanhoudende elevatie van pro-inflammatoire cytokines in het lichaam. Een toename van deze cytokines zorgt o.a. voor een verlaagde erythropoietine (EPO) productie en een verminderde EPO respons op het beenmerg. Daarnaast zorgen de cytokines voor een verhoogde productie van het eiwit hepcidine. Hepcidine zorgt op zijn beurt voor verminderde ijzerabsorptie, dysregulatie van de ijzerhomeostase en accumulatie van ijzer in cellen van het reticuloendotheliaal systeem. Daarnaast wordt gesuggereerd dat in patiënten met chronisch HF, een versnelde eryptose (versnelde celdood van erythrocyten) een potentiële rol speelt in de ontwikkeling van anemie en ijzerdeficiëntie. Echter, meer onderzoek hier naar is nodig.

De definitie en diagnose van ID, door middel van hedendaags gebruikte markers in het bloed, is bij patiënten met hartfalen echter problematisch. Dit komt door het chronisch inflammatoire proces waarin patiënten met HF (en ook mensen met chronische nierinsufficiëntie) zich verkeren. Dit leidt tot de verhoging van bepaalde eiwitten in het bloed (waaronder de eiwitten die gebruikt worden voor de hedendaagse definitie van ID) die hierdoor binnen de normaalwaarden komen. Om echter de "gouden standaard" (ijzerkleuring op beenmerg) bij elke patiënt te gebruiken, die verdacht wordt van een ID, is onwenselijk en klinisch niet haalbaar. Deze keerzijde maakt het wenselijk om nieuwe of additionele markers in het bloed, van een verminderde ijzervoorraad, te vinden en deze te vergelijken met de ijzervoorraad in het beenmerg. Daarnaast is de relatie tussen eryptose, anemie, ID en inflammatie nog niet goed onderzocht. Gezien dit veelvoorkomende comorbiditeiten bij chronisch HF zijn, is meer onderzoek gewenst.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

1. Het identificeren van nieuwe of additionele markers voor het diagnosticeren van absolute (en functionele) ID in chronisch HF en deze markers te vergelijken

met de gouden standaard (ijzerkleuring op beenmerg).

Secundaire doelstelling:

2. Onderzoek te doen naar de prevalentie van ID in patiënten met chronisch HF en een gereduceerde of behouden linker ventrikel ejectiefractie (zowel gebruik makend van serum markers van ID als de ijzervoorraad in het beenmerg).
3. Door middel van nieuwe of additionele serum markers van ID, onderscheid te kunnen maken tussen absolute en functionele ID.
4. Het vergelijken van verschillen in ijzervoorraad van het beenmerg en serum/urine markers van ijzerstatus tussen anemische en niet-anemische patiënten met chronische hartfalen.
5. Het vergelijken van verschillen in ijzervoorraad van het beenmerg en serum/urine markers van ijzerstatus tussen patiënten met en zonder chronisch HF.
6. Onderzoek te doen naar de mogelijke relatie tussen ID, anemie, inflammatie en eryptose in patiënten met HF.

Onderzoeksopzet

Geschikte proefpersonen met chronisch HF voor deze studie zijn geaccepteerd en ingepland voor een cardiothoracale operatie (coronaire arteriële bypass chirurgie) gebaseerd op de opinie van een multidisciplinair team (cardiologen en thoraxchirurgen). Proefpersonen met chronisch HF hebben een geobjectieerde linker ventrikel ejectie fractie in het verleden. Deze waarde is verkregen door echocardiografie, MUGA-scan of MRI-scan. Daarnaast moeten er bij HF proefpersonen een NT-proBNP concentratie $> 125\text{pg/mL}$ in het verleden gemeten zijn.

Potentiële gezonde controle proefpersonen zijn geaccepteerd en ingepland voor totale knie/heup operatie, zonder manifestaties van diabetes en met < 2 cardiovasculaire risicofactoren.

Wanneer proefpersonen succesvol ingepland zijn voor een operatie (cardiothoracaal/orthopedisch), zullen zij door middel van screening geïdentificeerd en benaderd worden. Indien de proefpersoon akkoord is en voldoet aan de in- en exclusie criteria, zal informed consent verkregen worden voordat de proefpersoon wordt opgenomen in het ziekenhuis (1 dag voor de operatie). Dan zal ook bloed en urine worden afgenomen en zal een echo van het hart gemaakt worden. Tijdens de operatie zal beenmerg verzameld worden. Tijdens cardiothoracale operaties zal het beenmerg verkregen worden uit het sternum. Controle beenmerg wordt verkregen uit het neo-acetabulum of collum femoris tijdens totale heup operaties of uit de tibia tijdens totale knie operaties.

De definitie van ID, gebaseerd op hedendaags geaccepteerde serum markers, zal worden gedefinieerd als een ferritine level $< 100\text{ }\mu\text{g/l}$ of als een ferritine level $100\text{-}299\text{ }\mu\text{g/l}$ in combination met een transferrine saturatie $< 20\%$.

Inschatting van belasting en risico

De belasting en risico's geassocieerd met deelname aan deze studie zijn verwaarloosbaar, gezien dit een non-therapeutische studie is waarin beenmerg wordt verkregen voor onderzoeksdoeleinden tijdens cardiothoracale en orthopedische operaties.

Tijdens coronaire arteriële bypass chirurgie en orthopedische chirurgie is beenmerg een afvalproduct tijdens het openen van het sternum of het doorzagen van neo-acetabulum, collum femoris of tibia. Het verkrijgen van beenmerg is gemakkelijk en geeft geen extra risico's voor de proefpersoon. De operatie zal hierdoor niet verlengd worden.

Bloed zal eenmalig worden afgenomen op de baseline visite, dus het risico en belasting zijn zeer klein. Venapunctie kan soms een klein lokaal hematoom geven (grotere kans in patiënten die anticoagulantia krijgen).

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Triadegebouw, ingang 24 LM1.12
Groningen 9700RB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Triadegebouw, ingang 24 LM1.12
Groningen 9700RB
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)

Voor alle proefpersonen:

1. 18 jaar of ouder.
2. Het kunnen begrijpen van de studie en procedures en het kunnen geven van een informed consent.;

Voor cardiale proefpersonen:

1. Geaccepteerd in ingedeeld voor cardiothoracale chirurgie (coronary artery bypass graft chirurgie) op de afdeling Cardiothoracale chirurgie.
2. Een bekende LVEF, via echocardiografie, MUGA scan of MRI scan. Indien de LVEF < 45%, zal de proefpersoon worden ingedeeld naar de HF groep met gereduceerde EF. Indien de LVEF > 45%, zal de proefpersoon worden ingedeeld naar de HF groep met behouden EF.
3. Een bekende NT-proBNP concentratie > 125 pg/mL.;

Voor niet-cardiale proefpersonen:

1. Geaccepteerd en ingedeeld voor een totale heup/knie operatie op de afdeling orthopedische chirurgie.
2. Geen manifestaties van diabetes en < 2 cardiovasculaire risicofactoren.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten jonger dan 18 jaar.
2. Onstabiele medische conditie, enerzijds gedefinieerd als het in een ziekenhuis opgenomen zijn voor een niet-cardiale aandoening binnen 4 weken voor screening of anderzijds onstabiel in het oog van de onderzoeker.
3. Een verworven ijzeroverschot in de voorgeschiedenis.
4. Ernstig nierfalen (eGFR < 30ml/min/1.73m²).
5. Een actieve bacteriële infectie.
6. Een lever- of systemisch inflammatoire aandoening
7. Een van de volgende aandoeningen in de voorgeschiedenis: een primaire hematologische aandoening of klinisch bewijs van een aanwezige maligniteit (met de uitzondering van een basaalcel of squameus carcinoom van de huid).
8. Deelname in een andere investigational of drug studie of het krijgen van onderzoeksproducten binnen 30 dagen.
9. Proefpersoon die potentieel kind-barend kan zijn die zwanger is (gemeten door positieve human chorionic gonadotropin test) of aan het borstvoeden is.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-09-2013
Aantal proefpersonen:	120
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	NL40947.042.12