

# De rol van voedingsdeficiënties bij chronisch hartfalen

Gepubliceerd: 27-04-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Primair onderzoeksdoel:- Onderzoeken of er een mogelijke relatie bestaat tussen ID, VB12D of FD en prognose (HF hospitalisatie/overlijden/gecombineerd eindpunt)Secundaire onderzoeksdoelen:- Prevalentie van de drie voedingsgebreken in de chronisch HF...

|                             |                                                     |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                     |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                     |
| <b>Type aandoening</b>      | Falen van de hartfunctie                            |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON37469

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Voedingsdeficiënties bij hartfalen

### Aandoening

- Falen van de hartfunctie

### Synoniemen aandoening

Hartfalen en ijzergebrek

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Van Buchem Stichting

**Overige ondersteuning:** van Buchem stichting

### Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Foliumzuur gebrek, Hartfalen, Ijzergebrek, Vitamine B12 gebrek

## **Uitkomstmaten**

### **Primaire uitkomstmaten**

Primair eindpunt:

- Prognose van ID, VB12D en FD bij chronisch HF (HF hospitalisatie/overlijden/gecombineerd eindpunt van beide). Data over all-cause mortaliteit, HF hospitalisatie of het gecombineerde eindpunt zal uit de BENEFICIAL database worden gehaald. Follow-up informatie na de BENEFICIAL-studie zal niet worden gebruikt voor de huidige studie.

### **Secundaire uitkomstmaten**

Secundaire eindpunten:

Data uit de BENEFICIAL-studie zal worden verzameld om mogelijke relaties te onderzoeken tussen HF patiënten met/zonder ID, VB12D of FD en:

- Inspanningsvermogen (inspanningstesten)
- Bloed markers (b.v. hemoglobine, onstekingsmarkers, nierfunctie, NTproBNP, etc)
- Echocardiografische parameters (echocardiografie)
- Non-invasieve cardiac index (Nexfin)

## **Toelichting onderzoek**

### **Achtergrond van het onderzoek**

Ondanks verbeteringen in de behandeling van chronisch hartfalen (HF), blijft de morbiditeit en mortaliteit hoog. Inspanningsvermogen is een zeer belangrijk

symptoom bij deze patiënten en geassocieerd met een verminderde kwaliteit van leven en een verhoogd risico op overlijden. Daarnaast komen comorbiditeiten, zoals anemie, vaak voor bij deze patiënten en dragen zij bij aan de verslechtering van het inspanningsvermogen en de prognose. De oorzaak van anemie bij patiënten met HF is echter vaak complex en multifactorieel en staat steeds meer ter discussie.

In de etiologie van anemie bij chronisch HF, is er groeiend bewijs dat bepaalde voedingsgebreken, en in het bijzonder ijzerdeficiëntie (ID), een belangrijke rol zouden kunnen spelen. Ijzergebrek is de meest voorkomende voedingsdeficiëntie ter wereld. Traditioneel worden klinische consequenties van ID alleen in de aanwezigheid van anemie gezien. Echter kan een gereduceerd hemoglobine gehalte in het bloed het resultaat van de langzame depletie van de ijzervoorraad zijn. Zelfs wanneer patiënten nog geen anemie hebben, komt ID al vaak voor bij patiënten met chronisch HF. Daarnaast is onlangs gesuggereerd dat ID bij patiënten met chronisch HF een onafhankelijke voorspeller van een verminderd inspanningsvermogen zou zijn.

Recentelijk is er onderzocht dat chronisch HF patiënten meer geneigd zijn om een ID te ontwikkelen. Dit resulteert uit twee oorzaken. Allereerst door een "absolute" ID, wat resulterend uit de graduele depletie van de ijzervoorraad in het lichaam. Dit leidt uiteindelijk tot een ijzergebreksanemie. Daarnaast kan ID "relatief" of "functioneel" zijn, het resultaat van inflammatoire processen en de verhoogde productie van pro-inflammatoire cytokines, waaronder interleukine 6 (IL-6) en tumor necrose factor alfa (TNF $\alpha$ ). Deze verhoogde concentratie zorgt voor een verminderde erythropoietine (EPO) productie en een verminderde respons van het beenmerg op EPO. Daarnaast zorgt IL-6 voor de verhoogde afgifte van hepcidine, een eiwit geproduceerd in de lever. Verhoogde hepcidine spiegels zorgen voor een verminderde ijzerabsorptie in de darmen en een dysregulatie van de ijzer homeostase in het reticuloendotheliaal systeem, wat leidt tot anemie van de chronische ziekte.

Echter weet men nog niet veel over de prevalentie en van ID en andere voedingsdeficiënties (o.a. vitamine B12 en foliumzuur) bij patiënten met chronisch HF. Daarnaast is de relatie tussen deze voedingsdeficiënties en inspanningsvermogen of prognose bij patiënten met chronisch HF ook nog niet goed onderzocht. Om deze vragen te kunnen beantwoorden, willen we een onderzoek doen om de prevalentie van ID, vitamine B12 deficiëntie (VB12D) en foliumzuur deficiëntie (FD) te beschrijven. Daarnaast willen we onderzoeken of er een mogelijke relatie bestaat tussen deze deficiënties en het inspanningsvermogen of de prognose van patiënten met chronisch HF.

## **Doel van het onderzoek**

Primair onderzoeksdoel:

- Onderzoeken of er een mogelijke relatie bestaat tussen ID, VB12D of FD en prognose (HF hospitalisatie/overlijden/gecombineerd eindpunt)

Secundaire onderzoeksdoelen:

- Prevalentie van de drie voedingsgebreken in de chronisch HF populatie beschrijven.
- Onderzoeken of er een mogelijke relatie bestaat tussen ID, VB12D of ID en inspanningsvermogen.
- Onderzoeken of er een mogelijke relatie bestaat tussen bepaalde markers in het bloed (ontstekingsmarkers, markers van overbelasting van het hart, nierfunctie, regulators van ID) en ID, VB12D of FD bij chronisch HF patiënten.
- Eventuele verschillen tussen HF patiënten met/zonder ID, VB12D of FD op het gebied van echocardiografie
- Eventuele verschillen tussen HF patiënten met/zonder ID, VB12D of FD op non-invasieve cardiac index (Nexfin)

## Onderzoeksopzet

Dit protocol omvat een non-interventionele studie waarin de bevroren en opgeslagen bloedsamples van alle patiënten, die deelnamen aan de BENEFICIAL (A double-Blind, placebo-controlled, randomized trial Evaluating the efficacy and safety of Alagebrium (ALT-711) in patients with chronic heart failure) studie geanalyseerd zullen worden. Alle bepalingen zullen worden gedaan in het Universitair Medisch Centrum Groningen.

In 2010 eindigde de BENEFICIAL studie. Deze studie bestudeerde het effect van de "advanced glycation end-product" (AGE) breaker Alagebrium op de ernst van hartfalen. 102 patiënten met chronisch HF en een verminderde linker ventriculaire systolische functie (linker ventrikel ejectie fractie < 45%) werden voor deze studie geïnceludeerd. Eén van de hoofdconclusies van dit onderzoek was dat de toevoeging van Alagebrium aan de behandeling van hartfalen het inspanningsvermogen niet verbeterde (geobjectiveerd door middel van 2 inspanningstesten). Gedurende de BENEFICIAL studie werd ook bloed opgeslagen (voor 15 jaar) om eventuele additionele analyses in de toekomst mogelijk te maken. Hiervoor zouden de deelnemende patiënten dan opnieuw om toestemming moeten worden gevraagd.

Rationale:

Voedingsgebreken, voornamelijk ID, is geassocieerd met chronisch HF en een verminderde linker ventriculaire systolische functie. Bovendien is onlangs gesuggereerd dat ijzergebrek bij deze patiënten een onafhankelijke voorspeller van een verminderd inspanningsvermogen is. Om deze bevindingen verder te onderzoeken, willen we additionele analyses over het opgeslagen bloed van patiënten die deelnamen aan de BENEFICIAL studie. Dit gezien het feit dat deze studie alleen HF patiënten met een verminderde linker ventriculaire systolische functie geïnceludeerd werden. Daarnaast is gedurende deze studie ook naar het inspanningsvermogen van deze patiënten gekeken (door middel van 2 inspanningstesten).

Bloed sample analyse:

Wanneer het informed consent formulier (met handtekening van patiënt en onderzoeksarts) compleet is, zal bloedsample analyse plaatsvinden. Circa 5mL van het opgeslagen bloed zal gebruikt worden voor deze analyses. Hematologische markers die bepaald zullen worden zijn o.a.: vitamine B12 en foliumzuur.

Markers, die de ijzerstatus in het lichaam weergeven, die bepaald zullen worden zijn o.a.: ferritine, serum ijzer, totale ijzer bindings capaciteit, transferrine en soluble transferrin receptor. Mogelijke regulators van o.a. ID (IL-6, TNF $\alpha$ , hepcidine en growth differentiation factor 15) zullen ook worden bepaald.

Overgebleven bloedsamples zullen voor de overgebleven tijd (begonnen tijdens start van de BENEFICIAL studie) bevroren en bewaard blijven om eventueel andere aanvullende analyses in de toekomst mogelijk te maken.

ID zal worden gedefinieerd als een ferritine concentratie < 100  $\mu$ g/L of 100-299  $\mu$ g/L i.c.m. met een transferrine saturatie < 20%.

VB12D zal worden gedefinieerd als een vitamine B12 concentratie < 142 pmol/L.

FD zal worden gedefinieerd als een foliumzuur concentratie < 13.6 nmol/L wanneer gesupplementeerd en een concentratie < 6.8 nmol/L wanneer niet gesupplementeerd.

### **Inschatting van belasting en risico**

Er zijn geen risico's of belasting geassocieerd met deze studie. Alleen het bevroren en opgeslagen bloed van alle patiënte, die deelnamen aan de BENEFICIAL studie (NL16287.042.07), worden gebruikt voor additionele analyses

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Van Buchem Stichting

Hanzeplein 1  
9713 GZ Groningen  
NL

### **Wetenschappelijk**

Van Buchem Stichting

Hanzeplein 1  
9713 GZ Groningen  
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)

Deze studie betreft het doen van additionele analyses op opgeslagen bloed van een al eerder beoordeelde studie (NL16287.042.07). Van inclusiecriteria is bij deze studie dus geen sprake.

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deze studie betreft het doen van additionele analyses op opgeslagen bloed van een al eerder beoordeelde studie (NL16287.042.07). Van exclusiecriteria is bij deze studie dus geen sprake.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

### Deelname

Nederland

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 27-04-2012            |
| Aantal proefpersonen:   | 0                     |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 27-04-2012                                              |
| 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     | NL39695.042.12 |