

Het effect van renale sympathicus denervatie op renale en algehele sympathische zenuwactiviteit bij patiënten met therapie resistente hypertensie

Gepubliceerd: 01-02-2012 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Met behulp van deze studie beoogen wij beter de patiënten te kunnen identificeren welke de meeste baat hebben bij RSD, door zowel voorspellers van outcome als neveneffecten (op insuline gevoeligheid, inflammatie en centrale hemodynamiek) van de...

Ethische beoordeling	-
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON37991

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Effect van renale sympathicus denervatie op sympathische zenuwactiviteit

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

Therapie resistente hypertensie ; renale sympathicus denervatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: AMC flexible OIO grant

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: denervatie, renale, sympathicus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten:

Om voorspellers van de bloeddrukverlagende respons op RSD vast te stellen, evaluatie van:

1. sympathische tonus door slag-op-slag analyse van de haemodynamiek
2. effectiviteit van RSD door renale MIBG opname na interventie
3. therapietrouw voor en na RSD

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten:

Om neveneffecten van RSD te evalueren op:

1. insuline sensitiviteit
2. inflammatie
3. centrale hemodynamiek

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Radiofrequentie-ablatie van de renale sympathische zenuwvezels, renale sympathicus denervatie (RSD), is een nieuwe minimaal invasieve ingreep ter verbetering van de bloeddrukcontrole bij patienten met therapie resistente

hypertensie. Recent werd in gerandomiseerd klinisch onderzoek aangetoond dat patiënten met therapie resistente hypertensie welke RSD ondergingen een significante daling in systolische spreekkamer-bloeddruk, van gemiddeld 32mmHg na 6 maanden hadden ten op zichte van 1mmHg in de controle personen welke conventionele antihypertensieve therapie ontvingen. Ondanks de algemene effectiviteit van de behandeling is het effect op de bloeddruk variabel. De resultaten van de Simplicity-2 studie suggereren, met de grote standaard deviatie van het geobserveerde bloeddrukverlagende effect, grote verschillen in individuele bloeddrukrespons op de behandeling. Daarnaast, slaagde men in 10% van de patiënten er niet in middels RSD de bloeddruk te verlagen. Het is derhalve wenselijk de bloeddrukrespons van de behandeling te kunnen voorspellen. Wij postuleren dat deze respons afhankelijk is van de mate van activiteit van het sympathische zenuwstelsel. In deze studie beoogen wij te onderzoeken of de mate van bloeddruk daling na RSD kan worden voorspeld door kwantificatie van renale en algehele sympathische zenuwactiviteit voor en na de ingreep.

Daarnaast willen wij onderzoeken of RSD, door verlaging van sympathische zenuwactiviteit potentieel gunstige neveneffecten heeft. Het is bekend dat diabetes mellitus en insuline resistentie zijn geassocieerd met verhoogde sympathische activiteit. Voorts zorgt sympathicolytische medicatie, zoals alpha1 receptor blokker of centraal werkende alpha antagonisten, voor een verhoging van de insuline gevoeligheid. Het is daarom denkbaar dat renale sympathische denervatie, door verlaging van de algehele sympathische zenuwactiviteit, tot verhoging van de insuline gevoeligheid kan zorgen. heeft op insuline gevoeligheid en inflammatie.

Deze verlaging in sympathische tonus zou tevens tot verminderde expressie van inflammatoire parameters (bv IL-6, TNF-alpha) en verandering van centrale hemodynamiek kunnen leiden. Recent hebben wij aangetoond dat de centrale bloeddruk daald na het gaan staan. Dit effect kan worden gemedieerd door een toename in sympathische activiteit. Het is daarom denkbaar dat renale sympathisch denervatie door een verlaging van de sympathische tonus van invloed kan zijn op de centrale hemodynamiek.

Moxonidine, een I1-imadzoline receptor agonist en centraal werkend antihypertensivum, wordt regelmatig voorgeschreven bij de behandeling van therapie resistente hypertensie. Moxonidine verlaagd effectief sympathische zenuwactiviteit. In deze studie kan een gematchte, met moxonidine behandelde patientengroep als positieve controle dienen voor RSD op uitkomstmaten welke afhankelijk zijn van algemene sympathische zenuwactiviteit.

Doel van het onderzoek

Met behulp van deze studie beoogen wij beter de patiënten te kunnen identificeren welke de meeste baat hebben bij RSD, door zowel voorspellers van outcome als neveneffecten (op insuline gevoeligheid, inflammatie en centrale hemodynamiek) van de behandeling te onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Gecontroleerd experiment met metingen voor (<3 weken) en 6 weken na RSD, met positieve, zes weken met moxonidine behandelde, controle proefpersonen (case control design).

Potentiele kandidaten zullen door de studiearts worden benaderd wanneer zij worden verwezen voor RSD in verband met therapie resistente hypertensie. Maximaal 20 patienten zullen worden geïncludeerd om RSD te ondergaan met metingen voor en na de interventie. Een aanvullende 10 patienten welke worden behandeld met moxonidine in verband met therapie resistente hypertensie zullen dezelfde metingen ondergaan, voorafgaand aan en na zes weken behandeling met moxonidine. Patienten kunnen worden geïncludeerd in de leeftijd-, geslachts- en BMI gematchte moxonidine postieve controle groep, wanneer zijn volgens hun behandelend arts ongeschikt zijn bevonden voor behandeling middels RSD (b.v. vanwege aanwezigheid van accessoire nier-arterie(n), of niet toegankelijke femoraal arterie) en zullen starten met moxonidine behandeling in verband met therapie resistente hypertensie.

Visite 1 - Screenings visite.

Zes weken voor de eerste metingen zal een screeningsvisite plaatsvinden met als doel het identificeren van patienten die geschikt zijn voor inclusie in deze studie. Gedurende de screeningsvisite zal een anamnese worden afgenomen, lichamelijk onderzoek worden verricht, laboratorium en zo nodig beeldvormend onderzoek worden verzameld opdat secundaire oorzaken van hypertensie voldoende zijn uitgesloten en de nierfunctie intact is ($eGFR > 45 \text{ ml/min/kg}$). Geschikte onderzoekskandidaten worden geïnformeerd over de achtergrond van de studie, mogelijke risico's en nadelen van deelname. Potentiële deelnemers worden, indien zij willen participeren, gevraagd schriftelijk toestemming te verlenen (zie InformedConsentRSD). Vervolgens zullen patienten een vragenlijst meekrijgen ter evaluatie van de therapietrouw en zal er een afspraak worden gemaakt voor een 24-uurs ambulante bloeddrukmeting. 24-uurs urine zal worden verzameld ter bepaling van catecholamines. Nadat de resultaten van de 24-uurs bloeddrukmeting zijn verkregen kunnen patienten worden geïncludeerd. De screeningsvisite zal ongeveer 45 minuten duren.

Visite 2 - Metingen voor RSD, of moxonidine.

Visite 2 zal drie weken voor RSD plaatsvinden. Voorafgaand aan de experimenten zullen patienten worden verzocht de vragenlijst in te leveren. Vervolgens zal de spreekkamer bloeddruk zal worden gemeten, polsgolfanalyse en polsgolfsnelheidsmetingen zullen worden verricht. Daarna zal niet-invasieve meting van centrale hemodynamiek en sympathische zenuwactiviteit plaatsvinden. Er zullen bloedmonsters worden afgenomen gedurende de niet-invasieve meting van centrale hemodynamiek en na flop van de verschillende metingen. Bloedmonsters zullen worden verkregen uit een infuuslijn ingebracht voorafgaand aan de metingen. In totaal zal 50ml bloed worden afgenomen.

Visites 3 en 4 - Metingen na RSD, of moxonidine

Visite 3 zal ongeveer zes weken na RSD plaatsvinden. De metingen tijdens visite drie zijn indentiek aan de metingen tijdens visite 2 (inclusief bloedafname van 50ml). Daarnaast zal een 123I-MIBG-scintigraphie, met een enkele orale dosis van furosemide 60mg retard, worden verricht na de niet-invasieve metingen. De 123I-MIBG-scintigraphie omvat een scintigrafie die wordt gemaakt 15 minuten na tracer injectie en 's middags (4 uur na tracer injectie). Een laatste scintigrafie zal tijdens visite 4 worden gemaakt, 24 uur na tracer injectie. Tot slot zal een afspraak voor een 24-uurs ambulante bloeddrukmeting worden gemaakt.

Aanvullend onderzoek

Alle in deze studie geïnccludeerde patiënten zullen de bovengenoemde metingen ondergaan.

Aanvullend, zal in een subset van maximaal 12 patiënten welke RSD ondergaan zal een hyperinsulinemisch euglycemisch clamp experiment worden verricht voor en na RSD. Deze experimenten zullen op twee gelegenheden nabij visite 2 en 3 plaatsvinden. Patiënten zullen gevraagd worden hieraan deel te nemen wanneer er sprake is van insuline resistentie, gedefinieerd als een nuchter insuline spiegel van $>50\text{pmol/L}$. Ten behoeve van dit aanvullend onderzoek zal een apart informed consent worden verkregen (zie InformedConsentRSDClamp).

Inschatting van belasting en risico

De perifere en centrale hemodynamische metingen zijn niet invasief, niet pijnlijk en veilig. Proefpersonen zullen tweemaal een intraveneus infuus krijgen ten behoeve van bloedafnames en 123I-MIBG toediening. Totaal afgenomen bloed zal $2 \times 50\text{ml}$ (100ml) zijn. Proefpersonen zullen worden blootgesteld aan straling als gevolg van de 123I-MIBG en lage stralingsbelasting CT-abdomen. De stralingsbelasting is in totaal ruim binnen internationaal vastgestelde limieten (4.2mSv , ICRP categorie IIb). Voorts zal de subset van proefpersonen welke RSD ondergaan en deelnemen aan de hyperinsulinemische euglycemische clamp, extra bloedafnames ondergaan van $2 \times 150\text{ml}$ (300ml). De hyperinsulinemisch euglycemische clamp is de gouden standaard voor het vaststellen van het glucosemetabolisme en wordt als veilig beschouwd. De gebruikte glucose tracer heeft geen bijwerkingen.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ 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)

Patienten in de leeftijd van 40-70 jaar welke RSD ondergaan in verband met therapie resistente hypertensie, gedefinieerd als: gemiddelde ambulante bloeddruk overdag van ten minste 150/100mmHg, ondanks het gebruik van ten minste drie antihypertensiva, waarvan tenminste één diureticum (of intolerantie hiervoor); Geen eenwijzingen voor secundaire oorzaken van hypertensie (nierarteriestenose, pheochromocytoom, primair hyperaldosteronisme, hyper- en hypothyreoidie dienen te worden uitgesloten); Normale renale anatomie, enkele nierarterie bijderzijds.; In staat tot het geven van informed consent.; Bereidheid tot deelname.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Nierinsufficiëntie (eGFR < 45 ml/min) of proteinurie > 1 gram/24 uur.; Pacemaker of

ICD;Boezemfibrilleren;Diabetes Mellitus type 1;Zwangerschap;Instabiel gewicht 3 maanden voor inclusie;Behandeling van Dm type 2 met insuline, PPAR γ -agonisten of SU-derivaten (alleen voor clamp experiment)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 20-06-2011

Aantal proefpersonen: 30

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-06-2012

Soort: Amendement

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	NL36755.018.11