

cGMP verhogende strategieën bij HFpEF: De cGETS Studie.

Een interventionele, enkelblinde, multicentre studie.

Gepubliceerd: 11-11-2013 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Het doel van deze studie is het onderzoeken van een nieuwe cGMP verhogende therapeutische strategie (cGMP enhancing therapeutic strategy, cGETS) om op deze manier 1) de plasmaspiegels van cGMP te verhogen, 2) de cGMP-gerelateerde controle van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39169

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

cGETS.

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

Diastolisch Hartfalen; Hartfalen met een normale ejectiefractie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: FP7-MEDIA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cGMP, HFpEF, Treatment

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire outcome parameters van cGETS zijn de myocardiale effecten na 1 en 2 maanden cGMP enhancing therapeutic strategy. Deze myocardiale effecten bestaan uit: 1) hemodynamica tijdens stress testing met lage dosis dobutamine, 2) graad van diastolische LV-disfunctie en 3) ernst van LV hypertrofie.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire outcome parameters is: 1) plasmaspiegels van cGMP.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De meeste studies naar de huidige behandeling van hartfalen bij patiënten met een bewaarde linker ventrikel (LV) ejectiefractie (HFpEF) hebben tot neutrale resultaten geleid. Dit is in tegenstelling tot de positieve effecten die gezien werden in gelijkaardige farmacologische studies bij patiënten met hartfalen en een verminderde LV ejectiefractie (HFrEF). De voornaamste reden voor deze verschillen is het feit dat de moderne behandeling van hartfalen niet voldoende gericht is op de pathofysiologische mechanismen die leiden tot LV remodeling in HFpEF. LV remodeling is verschillend tussen HFpEF en HFrEF. Bij HFpEF remodeleert de LV concentrisch met een normale kamegrootte, toegenomen wanddikte en een toegenomen LV massa/volume verhouding, terwijl bij HFrEF de LV eccentrisch remodeleert met LV dilatatie, een normale of afgenomen wanddikte en een afgenomen LV massa/volume verhouding. Soortgelijke bevindingen worden ook op het microscopisch en ultrastructureel niveau waargenomen met vergrote, stijve cardiomyocyten bij HFpEF en kleine, compliantere cardiomyocyten bij HFrEF.

Een recente studie toonde belangrijke verschillen aan in myocardiale cyclisch guanosine monofosfaat (cGMP)-proteïne kinase G (PKG) signalisatie tussen HFpEF en HFrEF fenotypes. Bij HFpEF-patiënten waren de myocardiale PKG-activiteit en cGMP-concentraties respectievelijk 2 en 8 maal lager dan in HFrEF-patiënten. Het tekort aan cGMP bij HFpEF was het gevolg van belangrijke

nitrosatieve/oxidatieve stress en verlaagde concentraties van natriuretische peptides, welke gerelateerd zijn aan obesitas en lage LV-wandspanning als gevolg van concentrische LV-remodeling. Vroegere studies toonden reeds aan dat lage myocardiale PKG-activiteit voorbeschikt tot onaangepaste concentrische LV-remodeling en een verhoogde stijfheid van de cardiomyocyten. Bovendien kon de toegenomen stijfheid van HFpEF-cardiomyocyten in-vitro gecorrigeerd worden door toediening van PKG.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is het onderzoeken van een nieuwe cGMP verhogende therapeutische strategie (cGMP enhancing therapeutic strategy, cGETS) om op deze manier 1) de plasmaspiegels van cGMP te verhogen, 2) de cGMP-gerelateerde controle van de myocardiale respons te verbeteren tijdens rust en stress test met lage dosis dobutamine, 3) de diastolische LV-disfunctie te verbeteren, 4) myocardiale hypertrofie te laten verminderen en 5) de symptomen van HFpEF-patiënten te verbeteren. cGETs probeert de myocardiale cGMP-concentratie te verhogen door enerzijds de cGMP-productie door soluble (s) en particulate (p) guanylate cyclase (sGC en pGC respectievelijk) te stimuleren en anderzijds de afbraak van cGMP door phosphodiesterase 5A (PDE5A) te verminderen.

Onderzoeksopzet

De cGMP-productie zal verhoogd worden door gelijktijdige toediening van angiotensin convertend enzyme inhibitors (ACEi) en statines. Indien patiënten ook lijden aan diabetes mellitus type 2 (DM II) en hiervoor niet medicamenteus behandeld worden of monotherapie met metformine krijgen, wordt ook gestart met sitagliptin. Het verminderen van cGMP-afbraak vindt plaats door toediening van de PDE5A-inhibitor sildenafil. Door deze combinatie van verhoogde cGMP-aanmaak en verminderde cGMP-afbraak hoopt cGETS een tot een substantiële verhoging van myocardiale cGMP-concentraties te leiden. Deze concentraties blijken bij HFpEF acht maal verlaagd te zijn. Verwacht wordt dat deze behandeling leidt tot een verbeterde myocardiale respons op stress testing met lage dosis dobutamine, tot minder diastolische LV-disfunctie door verminderde stijfheid van de cardiomyocyten, tot regressie van hypertrofie en tot een verbeterde inspanningstolerantie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

HFpEF-patiënten zullen vanuit de polikliniek gerecruteerd worden. De diagnose van HFpEF wordt gesteld volgens de aanbevelingen van de European Society of Cardiology. Patiënten moeten obees zijn of ten minste overgewicht hebben (BMI >25 kg/m²) met bewijs van systemische (bloeddruk >140/90 mmHg of behandeld met antihypertensieve medicatie) en pulmonale hypertensie (systolische druk in de arteria pulmonalis (PASP) > 35mmHg) om klinisch het gebruik van de gecombineerde behandelingsstrategie van cGETS toe te passen. Na inclusie wordt gestart met een behandeling met ACE-inhibitie/sartaan of wordt deze zo

nodig geoptimaliseerd bij patiënten die reeds behandeld werden. Perindopril 4mg/dag zal gestart worden bij patiënten die nog geen ACEi nemen. Patiënten die al perindopril 4mg/dag innemen krijgen een dosisverhoging tot 8mg/dag. Bij patiënten die behandeld worden met lisinopril, wordt de dosis verhoogd tot 40mg (eenmaal per dag) als dit getolereerd wordt. Bij patiënten die behandeld worden met ramipril, wordt de dosis verhoogd tot 10mg (eenmaal per dag). Patiënten die behandeld worden met enalapril (tweemaal daagse inname) of captopril (driemaal daagse inname) zullen worden overgeschakeld op perindopril vanwege het voordeel van de eenmaal daagse inname. Patiënten die geen ACEi verdragen zullen behandeld worden met candesartan. Tijdens het eerste bezoek wordt een echocardiogram verricht. Daarnaast worden tijdens/rond de baseline visit aanvullende onderzoeken verricht : bloedonderzoek, lage dosis dobutamine stress-testing en een cardiale MRI. Verder worden niet-invasieve hemodynamische metingen met een Nexfin-toestel uitgevoerd tijdens de echocardiografie. Een uur na inname van sildenafil (100mg per os) zal de echocardiografie herhaald worden om enerzijds te controleren of de patiënt de behandeling verdraagt en anderzijds de diastolische functie te controleren. Behalve behandeling met ACEi of ARB, bestaat cGETS uit de volgende interventies: 1) starten of optitratie van behandeling met statine. Patiënten die nog geen statine nemen, krijgen een behandeling met atorvastatine 40mg (eenmaal per dag). Patiënten die rosuvastatine nemen, zullen een optitratie tot 20mg/dag ondergaan. Indien een patiënt simvastatine neemt, zal de dosis verhoogd worden tot 80mg/dag. Pravastatine zal vervangen worden door atorvastatine 40mg/dag. 2) starten van sitagliptin in geval van onbehandelde DM II of patiënten met DM II en monotherapie met metformine. Bij deze patiënten zal gestart worden met sitagliptin 100 mg eenmaal daags. Na 1 maand optimale behandeling wordt de patiënt opnieuw onderzocht met dezelfde niet-invasieve onderzoeken. Opnieuw zal een uur na inname van sildenafil (100mg per os) de echocardiografie herhaald worden. Indien de patiënt de behandeling goed verdraagt en indien tijdens de echocardiografie verbetering van de diastolische functie wordt waargenomen na sildenafil, zal de patiënt de chronische fase van de studie ingaan. Tijdens deze fase wordt de patiënt gedurende 1 maand ook met sildenafil (3x50mg/dag oraal) behandeld worden. Na deze maand vinden dezelfde niet-invasieve onderzoeken opnieuw plaats.

Inschatting van belasting en risico

De aard en de ernst van belasting en risico's zijn beperkt vanwege het niet-invasieve karakter van de onderzowken. Er is een beperkt risico van een lokaal hematoom na een bloedonderzoek. Tijdens de echocardiografie, worden geen schadelijke effecten van de lage dosis dobutamine verwacht.

De cyclisch GMP enhancing strategies kunnen bijwerkingen hebben, waarvan de meest voorkomende zijn:

- Sildenafil (1-10% van de patiënten): hoofdpijn, hypotensie, blozen, duizeligheid, misselijkheid, hartkloppingen.
- Atorvastatine (1-10%): hoofdpijn, spier- of gewrichtspijn, misselijkheid, obstipatie, diarree, zuurbranden.
- Sitagliptine (1-10%): hypoglycemie, misselijkheid.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Van der Boechorststraat 7
Amsterdam 1081 BT
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Van der Boechorststraat 7
Amsterdam 1081 BT
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)

Poliklinische patiënten die ouder zijn dan 18 jaar met hartfalen en bewaarde ejectiefractie in combinatie met arteriële hypertensie, overgewicht of obesitas en pulmonale hypertensie kunnen deelnemen aan de studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

- * Een voorgeschiedenis van acuut coronair syndroom, coronaire revascularisatie, bewijs van reversiebele ischemie of beroerte de voorbije 6 maanden.
- * Hartklelijden (meer dan matige mitralis- of aortaklepinsufficiëntie of meer dan milde aorta- of mitralisklepstenose).
- * Hypertrofe of infiltratieve of inflammatoire myocardië (zoals amyloidose of sarcoidose).
- * Pericardiale ziekte, cor pulmonale of primaire pulmonaire arteriopathie.
- * Nitraatgebruik of te verwachten toekomstig nitraatgebruik.
- * Voorgeschiedenis van statine-geïnduceerde myopathie of overgevoelighedsreacties voor statines of PDE5-inhibitoren.
- * Neuromusculaire, orthopedische of andere niet-cardiale aandoeningen die de patiënt verhinderen om een inspanningstest op een fiets of een wandeling in de gang te verrichten.
- * Niet-cardiale aandoeningen die de levensverwachting tot minder dan 1 jaar beperken bij inclusie, gebaseerd op het oordeel van de arts.
- * Voorgeschiedenis van verminderde ejetiefractie (minder dan 50%).
- * Geïmplantemd metalen device dat zal interfereren met het MRI-onderzoek (in patiënten zonder atriumfibrillatie).
- * Ernstige nierfunctiestoornissen: berekende glomerulaire filtratie snelheid (GFR) minder dan 20ml/min/1.73m² volgens de modified modification of diet in renal disease (MDRD).
- * Zwangerschap of geen gebruik maken van effectieve contraceptie.
- * Hemoglobine waarde minder dan 10g/dl (=6.2 mmol/l).
- * Gebruik van alfa-antagonisten of cytochroom P450 3A4-inhibitoren (zoals ketoconazole, itraconazole, erythromycine, saquinavir, cimetidine of serum protease inhibitoren bij HIV).
- * Retinitis pigmentosa, vroegere diagnose van niet-ischemische opticus-neuropathie, onbehandelde proliferatieve retinopathie of onverklaarde visusstoornissen.
- * Sikkkelcelanemie, multipel myeloom, leukemie of peniele vervormingen die het risico op priapisme verhogen (zoals angulatie, cavernouse fibrose, ziekte van Peyronie).
- * Ernstige leverziekte (asparaat aminotransferase [AST] meer dan 3x de normale bovengrens, alkalische fosfatase of bilirubine meer dan 2x de normale bovengrens).
- * In overeenkomst met de richtlijnen van de American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) dienen patiënten met dyspnee en risicofactoren voor coronairlijden een stresstest te ondergaan. Patiënten die het voorbije jaar significante ischemie vertoonden op een (om klinische redenen uitgevoerde) stresstest worden geëxcludeerd.
- * Vroegere of geplande harttransplantatie.
- * Chronische spierziekte of een onverklaard verhoogd creatinine kinase tot meer dan 2.5x de normale bovengrens.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-01-2014
Aantal proefpersonen:	35
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Atacand
Generieke naam:	Candesartan
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Coversyl
Generieke naam:	Perindopril
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Lipitor
Generieke naam:	Atorvastatine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tritace
Generieke naam:	Ramipril
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Zestril
Generieke naam:	Lisinopril
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-11-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-02-2018

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	ID
EudraCT	EUCTR2012-002877-71-NL
CCMO	NL40842.029.12