

Respons op mineralo-corticoïde receptor antagonist middels bioprofiling bij de preventie van hartfalen. Een proof of concept klinische studie binnen het EU FP 7 HOMAGE programma « Heart OMics in AGing »

Gepubliceerd: 19-05-2015 Laatst bijgewerkt: 16-04-2024

Doel van de studie: Te onderzoeken of spironolacton de extra cellulaire matrix positief kan veranderen, dit wordt gedaan door veranderingen in de fibrose bio-marker Procollagen Type III N-Terminale Peptide (PIIINP) te bepalen, in patiënten met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Falen van de hartfunctie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44913

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HOMAGE

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

patiënten met risico op hartfalen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ACS Biomarker

Overige ondersteuning: EU FP7

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: biomarkers, preventie hartfalen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veranderingen in serum concentratie van PIIINP (RI assay, centraal laboratorium) tussen baseline en na 9 maanden. Een periode van 9 maanden wordt voldoende geacht om cardiale fibrose, waarvoor PIIINP een algemeen geaccepteerde marker is, te beïnvloeden. Serum PIIINP concentratie wordt verlaagd door MRA's: verlaging van serum PIIINP wordt geassocieerd met meer gunstige klinische uitkomsten

Secundaire uitkomstmaten

Veranderingen in serum of plasma gehalte van biomarkers voor extracellulaire matrix turnover. PICP (synthese) en ICTP (afbraak), van baseline tot 9 maanden (RIA central laboratorium)

Cardiale remodellering, vastgesteld door echocardiogram, waaronder atriaal volume, linker ventrikel massa en Doppler metingen van rechter en linker ventrikel functie and NT-pro BNP (ELISA, centraal laboratorium) van baseline tot 9 maanden (gecertificeerde centra en centrale beoordeling)

Afstand gelopen op de shuttle loop test waarbij maximale hartslag en ademprequentie worden bepaald.

Vasculaire functie bepaald door niet-invasieve technieken

Aantal klinische klusters van ontwikkeling van hartfalen of atrium fibrilleren, niet fatale myocard infarcten of beroerte of cardiovasculair overlijden van baseline tot 9 maanden. De HOMAGE clinical event committee (geblindeerd) zal alle serious adverse events beoordelen.

Veiligheids eindpunten: Door onderzoeker gerapporteerde adverse events worden verzameld door een ad hoc rapportage systeem. Verder worden van te voren vastgestelde AEs gevolgd:

- verslechtering van nierfunctie (verlaging van eGFR >20%)
- Hyperkalaemie (verhoging van serum kalium boven 5.5 mmol/l)
- Gynaecomastie en of pijn in borstweefsel
- Veranderingen in serum kalium en eGFR worden bij dag 7, maand 1, 3, 6 en 9 bepaald
- Hypotensie, valpartijen en fractures

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks vooruitgang in behandeling, blijft de prognose slecht voor patiënten met hartfalen. Preventie is het meest efficiënt wanneer het gericht is op patiënten met verhoogd risico en wanneer het is gericht is op patiënten die meest waarschijnlijk zullen reageren op de behandeling. Een belangrijke determinant voor de overgang naar hartfalen is een verhoging in myocardiaal en vasculair collageen gehalte (fibrosis). In patiënten met hypertensie en diabetes, twee belangrijke risico factoren voor hartfalen, komen veranderingen in biomarkers voor fibrose voor, voordat hartfalen zich klinisch openbaart. Deze markers zijn ook gerelateerd aan de prognose.

In de algemene populatie is Galectin-3 (Gal-3), een mogelijke marker voor fibrose, geassocieerd met cardiovasculaire risicofactoren, en voorspelt de

ontwikkeling van hartfalen. In diersmodellen speelt Gal-3 een sleutelrol voor aldosteron-geïnduceerde CV- en nierfibrose en nierfalen.

Onze hypothese is dat de mineralocorticoid receptor antagonist (MRA), spironolactone, hartfalen kan voorkomen door te acteren op de extracellulaire matrix remodellering, vooral in patiënten met actieve fibrogenese, dit wordt bepaald aan de hand van (hoge) Gal-3 waarden. De ratio tussen voordelen en nadelen voor spironolacton kunnen hoger zijn in patiënten met hogere concentraties Gal-3 ten opzichte van patiënten met een lage concentratie.

Doel van het onderzoek

Doel van de studie: Te onderzoeken of spironolacton de extra cellulaire matrix positief kan veranderen, dit wordt gedaan door veranderingen in de fibrose bio-marker Procollagen Type III N-Terminale Peptide (PIINP) te bepalen, in patiënten met verhoogd risico op ontwikkelen van hartfalen en om te kijken of dit effect groter is in patiënten met verhoogde plasma concentraties van Gal-3.

Secundair doel: De interactie tussen spironolacton en plasma concentratie van Gal-3 te onderzoeken:

- op cardiale remodellering, vast te stellen via echocardiografie, omvattende linker atrium volume, linker ventrikel massa, Doppler metingen van linker en rechter ventrikel functie.
- op cardiorespiratoire prestatie gedurende inspanning
- op N-terminale pro-B-type natriuretische peptide (NT-ProBNP), een bepaling voor haemodynamische stress.
- op klinische uitkomsten voor ontwikkeling van HF or boezemfibrilleren, niet-fataal myocard infarct, beroerte of CV overlijden.

Beschrijving van de interactie tussen de veranderingen in PIINP, Procollagen Type 1C terminaal peptide (PICP), 1-collageen telopeptide (ICTP) en baseline waarden van Gal-3 en/of andere biomarkers betrokken bij het aan aldosteron gerelateerde fibrose proces, onder andere:

- Cardiotrophine-1
- In serum opgelost interleukin-1 receptor family member (ST-2)
- Neutrofiel gelatinase-geassocieerde lipocalin (NGAL)
- Andere omics-gebaseerde biomarkers, waaronder genomische, momenteel onder klinische evaluatie in de andere HOMAGE workpackages.

Onderzoeksopzet

PROBE - Open label gerandomiseerde klinische trial met geblindeerde evaluatie (phase II)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Experimentele groep: Spironolacton getitreerd van 25 mg per dag (in sommige gevallen om de dag) tot 50 mg per dag, aangepast (verlaagde dosering, stoppen of opnieuw starten met de dosering) volgens een gespecificeerde algoritme afhankelijk van het optreden/ verdwijnen van hyperkalemie en/ of verslechtering van nier functie. Controle groep_ achtergrond therapie, geen extra behandeling
Achtergrond behandeling kan bestaan uit elk middel anders dan loop diuretica of kalium sparende diuretica, waaronder mineralo-corticoiden antagonisten (eg. ACE inhibitors, angiotensine blocker inhibitors, beta blokkers en thiazide of thiazide-gelijkende diuretica)

Inschatting van belasting en risico

Voordelen: In patiënten met risico op hartfalen kan mechanisme gedreven, doelgerichte therapeutische interventie de progressie van cardiovasculaire ziekte en het optreden van hartfalen en cardiovasculaire events vertragen in vergelijking met de standaard behandeling. Onze studie zal een katalysator zijn voor het ontwikkelen van biomarkers/ biotargets die specifieke biologische pathways kunnen identificeren die kunnen helpen in het leveren van gepersonaliseerde therapie.

Gepersonaliseerde medicatie zou de klinische uitkomst kunnen verbeteren door het vermijden van therapie in patiënten met hoge waarschijnlijkheid op lage therapeutische respons en hoge waarschijnlijkheid op adverse events. Deze specifiek aangepaste therapie verbeteren ook de kosten effectiviteit.

Vergeleken met de oncologie, waar gepersonaliseerde therapie meer en meer gewoon en succesvol is, is het targeten van specifieke middelen voor patiënten die het meest waarschijnlijk baat erbij hebben, nog steeds een niet ingevulde behoefte.

Risico's: spironolacton wordt sinds 1959 gebruikt. De bijwerkingen zijn wel bekend, reversibel en infrequent bij voorgenomen dosering en bewaakte regimen. Risico's omvatten hyperkalemie, verslechtering van nier functie, gynaecomastie en pijn in borstweefsel. Patiënten worden gemonitord voor adverse events op dag 7, maand 1, 3, 6 en 9 (laatste visite) met een klinische bepaling en evaluatie van kalium gehalte in serum en eGFR. Venapunctie kan blauwe plekken veroorzaken. Er zijn geen andere invasieve procedures.

Contactpersonen

Publiek

ACS Biomarker

Meibergdreef 39
Amsterdam 1105 AZ

NL

Wetenschappelijk

ACS Biomarker

Meibergdreef 39
Amsterdam 1105 AZ
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)

1. Getekend informed consent verkregen voorafgaand aan studieprocedure
2. Leeftijd >65 jaar
3. Klinische risicofactoren voor ontstaan van hartfalen, of:
coronaire hartziekten (bv. myocard infarct, angioplastiek of kransslagader bypass)
of
Tenminste twee van de volgende criteria:
 - Diabetes Mellitus waarvoor hypoglycemische pharmacotherapie noodzakelijk is
 - Pharmacologische therapie voor hypertensie
 - Microalbuminurie, gedefinieerd als kreatinine >30 mg/g ongeacht sexe
 - Abnormaal ECG (linkerventrikel hypertrofie, QRS>120 msec, abnormale Q-waves)
4. Biologische risico: NT-pro BNP waarden tussen 125 en 1000 ng/l of BNP waarden tussen 35 en 28 pg/ml (overeenkomstig met de ESC richtlijnen, wijzend op risico op hartfalen, maar die prevalent hartfalen of boezemfibrilleren helpen uitsluiten, die geassocieerd zijn met verhogingen in NT-pro BNP/BNP en deze moeten dan verder onderzocht worden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. recente wondheling/ ontstekingen:
 - Operaties, coronair, cerebraal of perifere vasculaire events of infectie in voorafgaande 3 maanden
 - Kanker (levensbeperkend of minder dan 2 jaar in remissie)
 - Autoimmuun ziekten
 - Aandoeningen aan lever
2. Eerdere diagnose van klinisch hartfalen:
3. Gemiddelde tot ernstige LV Systolische vertrriculaire disfunctie (bv LVEF<45%)
4. Gemiddelde of ernstig vaatlijden (volgens mening onderzoeker)
5. gecorrigeerde eGFR< 30ml/min/ 1.73m², gebruikmakend van MDRD vier variabele berekening)
6. Kalium gehalte in serum >5.0 mmol/L en natrium <125 mmol/l (ongeacht associatie met lever cirrhose)
7. Behandeling met MRA of diuretica (furosemide, bumetanide, ethacrynezuur of torasemide) in de voorgaande 3 maanden
8. Kalium supplementen of kalium sparende diuretica gebruik tijdens inclusie
9. Atrium fibrilleren in voorgaande maand voor inclusie (AF durende , 60 seconde op ambulatory ECG is toegestaan)
10. Bekende hypersensitiviteit voor Spironolacton of hulpstoffen in Spironolacton
11. Patienten die behandeling nodig hebben met niet toegestane medicatie volgens bijsluiter behalve ACE inhibitors of angiotensine receptor blokkers, maar niet in combinatie van de laatste
12. Patiënten die geen informed consent kunnen geven
13. Deelname aan een andere interventie studie in de voorgaande maand
14. Vermogen om te lopen is volgens de onderzoeker's mening duidelijk gelimiteerd door gewrichtsaandoeningen of andere locomotoire problemen of longziekten anders dan cardiorespiratoire fitheid

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Controle: Geneesmiddel
Doel: Preventie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 30-03-2016
Aantal proefpersonen: 80
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Spironoloactone Sandoz
Generieke naam: Spironolactone
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-05-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-12-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-10-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-10-2016
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	EUCTR2015-000413-48-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02556450
CCMO	NL52729.068.15