

Hypertensie behandeling in ouderen met cerebrale witte stoflaesies: Moeten we sneller SPRINTen?

Gepubliceerd: 19-06-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Het beoogde doel van deze effectiviteitsstudie is toetsen of strikte bloeddruk regulatie (SBP <120 mmHg) de cerebrale bloedflow vermindert in patiënten met hypertensie en cerebrale witte stofschade. Secundaire uitkomsten: Effect van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Centraal zenuwstelsel vaatandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47398

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Behandeling van hypertensie in ouderen met cerebrale vaat schade

Aandoening

- Centraal zenuwstelsel vaatandoeningen
- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

Hypertensie Hoge Bloeddruk

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cerebrale Bloed flow (CBF), Hemodynamiek, Hypertensie, Witte stoflaesies

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Cerebrale perfusie (statisch en dynamisch) gemeten middels de bloedstroomsnelheid in de Mid Cerebrale Arterie (MCA) met een Transcraniële Doppler (TCD).

Secundaire uitkomstmaten

Cognitie, mate van witte stoflaesies, orthostatische klachten, cerebrale CO₂ respons, cerebrale autoregulatiecapaciteit, voortijdig stoppen van de trial i.v.m. onacceptabele bijwerkingen van bloeddrukverlaging.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Wat juiste bloeddrukstreefwaarden zijn in de behandeling van hypertensie is ouderen is een al lang voortdurend punt van discussie. In een recent ontwikkelde richtlijn van de Amerikaanse Eight Joint National Committee (JNC 8), zijn de streefwaarden voor de systolische bloeddruk bij patiënten van 60 jaar en ouder aangepast, i.e. 150mmHg in plaats van 140mmHg. Echter, gegevens uit de recent gepubliceerde SPRINT trial * een gerandomiseerde trial met intensieve versus conventionele streefwaardes voor de bloeddruk - beweren het tegenovergestelde (Wright et al. NEJM 2015). Deze trial toonde aan dat in ouderen van 70 jaar en ouder, het verlagen van de bloeddruk tot onder de 120 mmHg, in vergelijking met de gebruikelijke streefwaarde van 140 mmHg, geassocieerd was met een significant lager risico op letale en niet-letale cardiovasculaire events en overall mortaliteit op de lange termijn. Tot nu toe gepubliceerde trials, inclusief de SPRINT trial, zijn verricht in relatief gezonde ouderen met weinig of geen comorbiditeit, een gezond cardiovasculair systeem en een normaal cognitief en fysiek functioneren. Het is niet duidelijk of de uitkomsten van deze studie te vertalen zijn naar de klinische praktijk waarin clinici voornamelijk minder fitte ouderen moeten behandelen.

Onder normale fysiologische condities wordt de cerebrale bloedflow strict gereguleerd door een samenspel van de systemische en de cerebrale circulatie. Hierdoor blijft de cerebrale perfusie gewaarborgd bij veranderingen in systemische bloeddruk. Echter, bij het ouder worden neemt de kwaliteit van het cerebrale circulatiesysteem af, met name in de kleine vaten, waardoor de cerebrale bloedflow minder goed kan worden gewaarborgd. Dientengevolge zijn steeds hogere perfusiedrukken nodig om adequate breinperfusie te bewerkstelligen. In patiënten met microvasculaire cerebrale schade is de autoregulatiefunctie van het brein aangetast waardoor de breinperfusie meer afhankelijk wordt van de systemische bloeddruk (Novak et al. Neurology 2003). Alhoewel de hoeveelheid evidence beperkt is, heeft een experimentele studie in diabetes patiënten aangetoond dat de cerebrale bloed flow (CBF) afneemt bij een intensievere bloeddrukregulatie (Kim et al. Hypertension 2011). Of de CBF in oudere patiënten met cerebrale vaatschade op korte termijn afneemt bij een strikte bloeddruk regulatie, is echter nog niet onderzocht. Ook is niet bekend wat een eventuele daling van de CBF voor (lange termijn) gevolgen heeft voor de cognitie en vasculaire schade op MRI.

Doel van het onderzoek

Het beoogde doel van deze effectiviteitsstudie is toetsen of strikte bloeddruk regulatie (SBP <120 mmHg) de cerebrale bloedflow vermindert in patiënten met hypertensie en cerebrale witte stofschade. Secundaire uitkomsten: Effect van bloeddrukverlaging op cognitie, mate van witte stofschade op MRI, orthostatische klachten, dynamische cerebrale autoregulatie capaciteit, CO₂ respons en voortijdig stoppen van de follow-up t.g.v. ervaren bijwerkingen van de therapie.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde interventie studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Bij de interventiegroep wordt de hypertensie behandeld volgens SPRINT-streefwaardes (SBP <120mmHg) en bij de controlegroep volgens de reguliere streefwaarden (SBP<140-150mmHg).

Inschatting van belasting en risico

Een proefpersoon zal twee keer een anderhalf uur durend bezoek bij de onderzoeker brengen aan het AMC; bij baseline en aan het einde van de studie (na 4 maanden). Hier zullen beide keren metingen van de bloeddruk cerebrale bloedflow en oxygenatie en koolzuuropname worden verricht. Dit zijn allemaal niet-invasieve metingen die geen inbreuk maken op het lichaam; Bloeddruk wordt gemeten met vinger-plethysmografie (bloeddruk manchetje om de middelvinger).

Voor de TCD krijgt de patiënt een hoofdband met uitwendige probes waarmee de cerebrale bloedstroom en oxygenatie wordt gemeten in liggende, staande en afwisselend zittend en staande positie. Oxygenatie wordt gemeten dmv enkele plakkers op de borstkas. De plakkers, hoofdband zouden enig fysiek ongemak kunnen veroorzaken. Tijdens hun eerste en tweede bezoek aan het AMC zullen de patiënten ook de Digital Symbol Substitution Test (DSST) moeten verrichten. Dit is een neuropsychologische test op de computer om cognitieve functie(verlies) te objectiveren (duur 1-3 min). Bij het tweede bezoek (voor de outcome metingen) zullen voor de tweede keer de volgende cognitieve tests worden afgenomen: Mini Mental State Examination (MMSE, afgenomen door de onderzoeker), 15 woorden geheugentest (afgenomen door de onderzoeker) en de Stroop kleuren en woorden test (op een computer). Ook wordt een vragenlijst met orthostatische klachten/vallen afgenomen door de onderzoeker. De totale duur van het afnemen van deze testen is ongeveer 20 min. Zowel de MMSE, 15 woorden test, Stroop test en valanamnese worden bij baseline verricht i.h.k.v. standaardzorg.

Patiënten zullen tijdens de instelfase (1-4 maanden) van de bloeddruk ca. elke 2 weken gedurende 3 achtereenvolgende dagen thuis hun bloeddruk meten met een automatische bloeddrukmeter. Eventuele klachten na start van therapie en de bloeddrukwaardes moeten worden genoteerd in een eigen dagboek. 2 weken na start van de therapie worden patiënten gezien op de poli van het VUmc voor labcontrole en evalueren van de therapie. Dit is onderdeel van de standaardzorg (en dus niet extra i.h.k.v. de trial). Bij klachten/ niet verdragen van de bloeddrukverlaging zal de patiënt contact op kunnen nemen met uitvoerend arts-onderzoeker Emma Kleipool. Zij neemt vervolgens contact op met de dienstdoende geriater van het VUmc. Indien de arts-onderzoeker niet beschikbaar is, kunnen proefpersonen direct contact opnemen met de dienstdoende geriater. Alle geriaters van het VUmc zijn op de hoogte van deze trial. De geriater besluit vervolgens wat het te voeren beleid is (bv. naar de spoedeisende hulp komen, een extra poli-afspraken op de korte termijn, wel/geen aanpassing van de medicatie).

Er zullen in het kader van het onderzoek geen extra bloedafnames worden gedaan en behoudens de bloeddruk zal geen extra lichamelijk onderzoek plaatsvinden.

De risico's van deelname aan het onderzoek zijn matig. De patiënt zou klachten kunnen ervaren van de bloeddrukverlaging (hoofdpijn, duizelig, orthostatische klachten) met een daaruit voortvloeiende verhoogde kans op vallen. Verder kans op nierfunctie-, en elektrolytstoornissen, medicatie specifieke bijwerkingen zoals kriebelhoest (ACE-remmer), bradycardie (betablokker, calciumantagonist), enkeloedeem (calciumantagonist). Echter, de bloeddrukverlaging vindt gecontroleerd plaats, op basis van de systolische bloeddruk én op basis van klachten, onder begeleiding van een internist ouderengeneeskunde. Proefpersonen kunnen in geval van klachten altijd contact opnemen met de uitvoerend onderzoeker danwel dienstdoende geriater. Indien de proefpersoon bijwerkingen ervaart of de bloeddrukverlaging niet verdraagt, zal de bloeddruk niet verder worden verlaagd. Dit kan betekenen dat de dosering van medicijnen wordt

verlaagd of dat een middel wordt gestopt zodat de hoogte van de bloeddruk een waarde bereikt waarop de patiënt geen/acceptabele klachten ervaart. Op deze manier worden nadelige effecten van de bloeddrukverlaging zo veel mogelijk voorkomen. Bloeddrukverlaging vindt plaats op basis van systolische bloeddruk én klachten. De hoogte van de diastolische bloeddruk wordt hierbij niet meegenomen. Op groepsniveau is een lage diastole in de oudste ouderen (80+) mogelijk geassocieerd met onvoldoende perfusie van de coronairvaten, maar dit betreft enkel een epidemiologische observatie (Mattila et al. 1988, Satish et al. 2001). Deze observatie kan ook goed worden verklaard door het feit dat dit simpelweg patiënten betreft met een stijver, dus ernstiger, belast vaatstelsel. Wanneer we kijken naar interventiestudies, dan is er geen reden om bloeddrukverlagende medicatie op geleide van de onderdruk te starten of stoppen.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
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)

- * 65 jaar oud
- Systolische bloeddruk van 150-200 mmHg gemeten middels een 24-uurs bloeddruk meting (ongeacht pre-existent gebruik van antihypertensiva)
- Cerebrale small vessel disease (Wittestoflaesies; Fazekas score * 2) zoals beoordeeld op MRI

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Diabetes mellitus
- Myocardinfarct doorgemaakt in de afgelopen 12 maanden
- CVA doorgemaakt in de afgelopen 6 maanden of een groot 9sub)corticaal infarct op MRI
- Eind-stadium hartfalen (NYHA III-IV)
- Clinical Dementia Rating (CDR) scale > 1
- Stadium 4-5 nierfalen
- Levensverwachting korter dan 1 jaar
- Bij TCD geen geschikt venster te verkrijgen
- Significante stenose (>70%) in de linker of rechter carotis communis arterie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2018
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	NL59947.029.17