

Effecten van amlodipine en andere bloeddrukverlagende middelen op de microvasculaire functie bij Small vessel disease

Gepubliceerd: 01-03-2017 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Primair doel: Het testen van de hypothese dat de calcium kanaal blokker amlodipine een superieur voordelig effect heeft op de *cerebrovasculaire reactiviteit* in patiënten met symptomatische SVDs wanneer vergeleken met zowel Angiotensine II type 1 (AT1)...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Centraal zenuwstelsel vaat-aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53102

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TREAT-SVDs

Aandoening

- Centraal zenuwstelsel vaat-aandoeningen
- Vasculaire hypertensie-aandoeningen

Synoniemen aandoening

beroerte en dementie, Kleine vaten ziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Klinikum der Universität München (KUM)

Overige ondersteuning: Europese unie;2020HORIZON research grant

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Beroertes en dementie, cerebrale vasculaire reactiviteit, Hypertensie, Small vessel disease

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- De primaire uitkomstmaat is de *cerebrovascular reactivity (CVR)* vastgesteld door BOLD MRI (T2*) hersenscan reactie op een hypercapnische stimulus op het einde van de 2 weken run-in fase en na 4 weken monotherapie.

Secundaire uitkomstmaten

- Gemiddelde systolische bloeddruk gemeten met dagelijkse telemetrische monitoring in de laatste week van de run-in fase en in de laatste week van elke behandeling fase
- Bloeddruk variabiliteit (BPv) berekend als coëfficiënt van variatie ($100 \times \frac{\text{standaarddeviatie (std)}}{\text{gemiddelde systolische bloeddruk}}$) over meerdere metingen en gemeten door de dagelijkse telemetrische monitoring in de laatste week van de run-in fase en in de laatste week van elke behandeling fase

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cerebrale small vessel disease (cSVDs) zijn een belangrijke oorzaak van beroertes en dementie. SVDs zijn verantwoordelijk voor meer dan 30% van de beroertes en zeker 40% van de dementie. Ondanks deze grote impact op de menselijke gezondheid zijn er op dit moment nog geen bewezen effectieve therapieën beschikbaar. Treat-SVDs is deel van een gecoördineerd programma

opgezet om inzicht te krijgen in de belangrijkste gemeenschappelijke onderliggende mechanisme van verschillende cSVDs en het bepalen hoe deze mechanisme bijdragen aan de individuele cSVDs (SVDs@Target Project, gefinancierd door de European Horizon 2020 Scheme).

Recent onderzoek toont een mogelijke belangrijke rol voor endotheel dysfunctie in het ontwikkelen van cSVDs. Endotheel dysfunctie in de hersenen kan gemeten worden door het vaststellen van de bloedtoevoer reactie op een specifieke stimulus met behulp van MRI onderzoek. Deze meting wordt de `cerebrovascular reactivity (CVR)` genoemd. CVR is een bekend verslechterd te zijn na een beroerte en is een marker voor endotheel dysfunctie.

Door het onderzoeken van de effecten van verschillende antihypertensiva op de endotheel functie, vastgesteld door CVR en bloeddruk variabiliteit, biedt goede mogelijkheden voor het verbeteren van onze kennis over de onderliggende mechanisme van SVDs, beroertes en dementie. Er zijn op dit moment nog geen specifieke behandelingen voor het voorkomen van klinische of radiologische progressie van SVDs. Het bewijzen van de haalbaarheid van multi-center, multi-internationale trials gebruikmakende van CVR en bloeddruk telemetrische monitoring zal van vitaal belang zijn voor het in de toekomst uitvoeren van grotere trials gericht op SVDs therapieën.

Doel van het onderzoek

Primair doel:

Het testen van de hypothese dat de calcium kanaal blokker amlodipine een superieur voordelig effect heeft op de *cerebrovascular reactivity* in patiënten met symptomatische SVDs wanneer vergeleken met zowel Angiotensine II type 1 (AT1) receptor blokker losartan en de bètablokker atenolol.

Secundair doel:

Het testen van de hypothese dat losartan een superieur voordelig effect heeft op de *cerebrovascular reactivity* in patiënten met symptomatische SVDs vergeleken met atenolol.

Onderzoeksopzet

Treat-SVDs heeft een multicenter, prospectief, gerandomiseerd, open-label, 3 sequenties cross-over klinische onderzoeksopzet met geblindeerde uitkomstmaten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er worden drie verschillende antihypertensiva gebruikt als interventie in deze studie: • Amlodipine 2.5 tot 10 mg, oraal, 1 maal daags • Losartan 25 tot 100 mg, oraal, 1 maal daags • Atenolol 25 tot 100 mg, oraal, 1 maal daags Iedere patiënt zal tijdens de studie de 3 verschillende antihypertensiva achtereenvolgens gebruiken voor 4 weken. Ieder antihypertensiva heeft zijn eigen mechanisme van werking welk een invloed heeft op de >cerebrovascular reactivity>. Patiënten die voldoen aan de inclusiecriteria worden

willekeurig toegewezen aan een van de drie reeksen van bloeddrukverlagende behandeling:
Groep 1: amlodipine > losartan > atenolol Groep 2: atenolol > amlodipine > losartan Groep 3: losartan > atenolol > amlodipine

Inschatting van belasting en risico

Proefpersonen zullen 5 maal het ziekenhuis bezoeken in een periode van 14 weken.

Nadat de proefpersoon is geïncludeerd in de studie worden de huidige bloeddrukverlagende medicatie van de deelnemer gestopt gedurende de run-in periode van twee. Tijdens deze run-in periode zal er een verhoogd risico zijn voor cardiovasculaire gebeurtenissen en voor een hypertensieve crisis.

Om dit tegen te gaan, we

- a) sluiten uit patiënten die meer dan twee antihypertensiva gebruiken
- b) meten de bloeddruk regelmatig gedurende de gehele studieperiode
- c) dienen noodmedicatie toe wanneer nodig
- d) sluiten proefpersonen uit van de studie indien hypertensie persisteert ondanks bloeddrukverlagende behandeling in overeenstemming met het protocol.

Bij het eerste bezoek (de screening) wordt de medische voorgeschiedenis met de proefpersoon doorgenomen, vindt er een lichamelijk (neurologisch) onderzoek plaats, er wordt een neuropsychologisch onderzoek uitgevoerd aan de hand van de CERAD plus screening tool en er vindt een bloedafname plaats voor routine bloedonderzoek en voor de immuunstatus.

De bezoeken 1-4 vinden plaats met een tussenpoos van 4 weken. Tijdens de bezoeken vindt er een MRI-scan plaats. Bij de MRI-onderzoeken wordt geen contrastmiddel gebruikt. Het MRI-onderzoek tijdens het eerste bezoek is uitgebreid en duurt in totaal 60 minuten, verdeeld over 2 sessies. De volgende MRI-onderzoeken bij bezoeken 2 tot 4 zijn korter en duren ongeveer 40 minuten. Bij elk bezoek wordt er lichamelijk onderzoek uitgevoerd en er wordt bloed afgenomen (altijd 11,7 ml) voor laboratoriumtesten. Na elk bezoek krijgt de proefpersoon nieuwe medicatie. Na het laatste bezoek begint de proefpersoon weer met de oude bloeddrukmedicatie.

De deelnemers in de studie hebben allen een indicatie voor behandeling met antihypertensiva door hypertensie en/of als secundaire preventie na een beroerte. In beide gevallen is het gebruik van antihypertensiva algemeen aangeraden in de standaard klinische richtlijnen. Alle deelnemers zullen aan het einde van de studie geïnformeerd worden over welke medicatie het meest effectief de bloeddruk verlaagde.

De resultaten van deze studie zullen leiden tot nieuwe inzichten in de invloed van de verschillende antihypertensiva in SVDs en zal leiden tot een beter begrip van de onderliggende mechanisme. Gebaseerd op de resultaten van onze trial proberen we behandeling te optimaliseren in patiënten met SVDs en de resultaten zullen mogelijkheden bieden voor therapie onderzoek in de toekomst.

Contactpersonen

Publiek

Klinikum der Universität München (KUM)

Marchioninistraße 15
München D-81377
DE

Wetenschappelijk

Klinikum der Universität München (KUM)

Marchioninistraße 15
München D-81377
DE

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)

- Symptomatisch Small vessel disease gedefinieerd als:
 - In de afgelopen 5 jaar symptomen gehad passende bij een lacunair infarct met op de MRI scan of CT scan een klein recent subcorticaal infarct zichtbaar passende bij het klinische syndroom.,
 - of cognitieve beperkingen* en op MRI confluerende diepe witte stof afwijkingen (gedefinieerd op de Fazekas schaal als diepe witte stofafwijkingen score ≥ 2

- * objectief cognitieve klachten vastgesteld door de behandelende arts met een gevalideerde cognitieve screenings tool. ,
- of een diagnose van CADASIL (NOTCH 3 mutatie dragers)
- Indicatie voor behandeling met antihypertensiva (gedefinieerd als):
 - o Hypertensie gedefinieerd als systolische bloeddruk ≥ 140 mmHg of diastolische bloeddruk ≥ 90 mmHg zonder behandeling met antihypertensiva of het gebruiken van antihypertensiva wegens eerder gediagnosticeerde hypertensie.
 - o En/of voorgeschiedenis van een beroerte of transient ischaemic attack (TIA),
- 18 jaar of ouder, • Schriftelijke toestemming

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Niet voldoen aan de inclusie criteria,
- Onwil of het onvermogen om schriftelijke toestemming te geven,
- Zwangerschap, vrouwen die borstvoeding geven, vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken,
- Contra-indicaties voor MRI scan: pacemaker, aneurysma clip, cochlear implantaat, etc.),
- Andere neurologische of psychiatrische aandoeningen die de hersenen aantasten en interfereren met de studie opzet (o.a. multiple sclerose),
- In het geval van een lacunaire beroerte de aanwezigheid van andere mogelijke oorzaken van een beroerte zoals
 - o $\geq 50\%$ luminale stenose van een grote arterie die het ischemische gebied van bloed voorziet
 - o hoog risico op cardiale emboliebron (Permanent of paroxysmaal atrium fibrilleren, aanhoudende atrium flutter, intracardiale trombus, hartklep prothese, atrium myxoom of andere cardiale tumoren, mitralis stenose, recent (<4 weken) myocard infarct, linker ventriculaire ejectie fractie kleiner dan 30%, klep vegetaties of infectieuze endocarditis).
 - o Andere specifieke oorzaken van een beroerte aangetoond (o.a. artritis, dissectie, migraine, bloedvatspasme, verdovende middelen gebruik),.
- Nierinsufficiëntie (eGFR <35 ml/min),
- Paniekstoornis,
- Levensverwachting <2 jaar,
- Gebruik van >2 verschillende antihypertensiva in de maximale dosering , of een equivalent hiervan (bv. 1 medicijn op maximale dosering en 2 medicijnen op halve dosering) voor bloeddruk controle,
- Contra-indicaties voor de toe te passen antihypertensiva
 - o Ernstige aortastenose
 - o Bilaterale nierarteriestenose
 - o Ernstige arteriele circulatiestoornissen
 - o Atrioventriculair blok grad 2 of 3 of sick sinus syndroom
 - o Hartfalen (NYHA III or IV)
 - o Bradycardie, hart frequentie in rust <50

- o Bronchospastische ziekte zoals ernstige bronchiale astma
- o Ernstige leverdysfunctie zoals levercirrose
- o Gebruik van monoamine oxidase (MAO)-A-blockers
- o Gebruik van simvastatine >20mg/d
- o Metabole acidose
- o Gestoorde elektrolyten homeostase zoals hypercalciemie, hypokaliëmie en hyponatriëmie.
- o Symptomatisch hyperuremie (jicht)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blindering:	Enkelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	08-10-2018
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	.
Generieke naam:	Amlodipine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	.
Generieke naam:	Atenolol

Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	.
Generieke naam:	Losartan
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2019
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	EUCTR2016-002920-10-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03082014
CCMO	NL59984.068.17