

De invloed van beta-adrenerge receptor blokkers op de sympathische activiteit en bloedstolling in patiënten met hartfalen (BACH-F studie)

Gepubliceerd: 03-09-2007 Laatste bijgewerkt: 08-05-2024

Het vergelijken van sympathische activiteit en bloedstolling tijdens rust en na opstaan in patiënten met chronisch hartfalen en gezonde vrijwilligers, die gerandomiseerd worden in behandeling met een selectieve of een niet-selectieve beta-blokker....

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

Samenvatting

ID

NL-OMON31270

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BACH-F studie

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

Chronisch hartfalen, systolisch hartfalen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Nederlandse Hartstichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Beta-blokkers, Bloedstolling, Hartfalen, Sympathische activiteit

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Stollingsactiviteit bepaald door trombocyten functie en thrombine generatie.
2. Sympathische activiteit, zoals gemeten door noradrenaline, adrenaline en door spectraal analyse van bloeddruk en hartslag variabiliteit en daarnaast bij patiënten met hartfalen met behulp van ¹²³I-MIBG scintigrafie.

Secundaire uitkomstmaten

1. Verandering in stollingsfactoren;
2. Veranderingen in fibrinolyse;
3. Cardiac output zoals gemeten door de Finapres;
4. Centrale bloeddruk zoals gemeten door de Sphygmocor;
5. Tevredenheid bij patiënten met de twee behandelingen door middel van een vragenlijst.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronisch hartfalen komt veel voor en heeft een slechte prognose. Behandeling met beta-adrenerge antagonisten (beta-blokkers) vermindert mortaliteit in patiënten met hartfalen, maar richtlijnen maken geen onderscheid tussen selectieve en niet-selectieve beta-blokkers. In patiënten met hartfalen is de sympathisch-adrenerge activiteit verhoogd in rust en sterk verhoogd tijdens inspanning, wat kan leiden tot cardiovasculaire dood. Dit komt gedeeltelijk door een verhoogde stollingsneiging ten gevolge van de verhoogde sympathische activiteit. Studies hebben gesuggereerd dat het vrijkomen van noradrenaline gedeeltelijk gemedieerd wordt door beta2-adrenerge receptoren. Dit zou betekenen dat niet-selectieve beta-blokkers een specifiek inhiberend effect op

de sympathicus heeft in tegenstelling tot selectieve beta1-blokkers. In de COMET-trial (2002) verminderde carvedilol, een niet-selectieve beta-blokker, beter cardiovasculaire mortaliteit dan metoprolol, een selectieve beta-blokker. Dit effect van gedeeltelijk verklaard worden door een verminderde stollingsneiging bij verminderde sympathische hyperreactiviteit. Enkele (kleine) studies vonden dat deze verhoogde stollingsneiging geheel geblokkeerd kon worden door propranolol, maar niet door metoprolol of phentolamine, wat wijst op een specifiek beta2-adrenerg effect. Daarnaast is in studies aangetoond dat, veel voorkomende, beta2-adrenerge receptor polymorfismen van invloed zijn op de overleving van patiënten met een acuut coronair syndroom. Varianten van de beta2-adrenerge receptor kunnen van cruciaal belang zijn in de reactie op beta-blokker therapie door te interfereren met zowel sympathische activiteit als verhoogde stollingsneiging. Hypothese: Sympatho-adrenerge activiteit en stollingsneiging zijn verhoogd in patiënten met hartfalen, gedeeltelijk gemedieerd door beta2-adrenerge receptor polymorfismen. Niet-selectieve beta-blokkers onderdrukken sympathische activiteit en zo de verhoogde stollingsneiging van het bloed specifiek via een beta2-receptor. Het netto effect is een verminderde stollingsneiging resulterend in een verminderde cardiovasculaire mortaliteit.

Doel van het onderzoek

Het vergelijken van sympathische activiteit en bloedstolling tijdens rust en na opstaan in patiënten met chronisch hartfalen en gezonde vrijwilligers, die gerandomiseerd worden in behandeling met een selectieve of een niet-selectieve beta-blokker.

Tevens willen we onderzoeken of haplotypes van twee veel voorkomende functionele beta2-adrenerge polymorfismen een verschillende invloed hebben op de sympathische activiteit en de haemostase, voor en na beta-blokkade.

Onderzoeksopzet

Patiënten met chronisch hartfalen en gezonde controles worden gescreend op het hebben van twee beta2-adrenerge polymorfismen. Patiënten en controles homozygoot voor Arg16/Gln27 of het Gly16/Glu27 haplotype worden onderzocht op de mate van stollingsneiging in het bloed (platelet response and thrombin generation) en sympathische activiteit in rust en na opstaan. Dit wordt herhaald in een open, gerandomiseerd crossover design met geblindeerde eindpunten waarin deelnemers worden gerandomiseerd in carvedilol of metoprolol voor de duur van zes weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten en gezonde vrijwilligers nemen carvedilol twee maal daags of metoprolol retard eenmaal daags. Volgend de huidige richtlijnen worden patiënten met hartfalen al behandeld met beta-blokkers op maximaal getolereerde dosis. Zij worden daarom overgezet op een

gelijkwaardige dosering van een van de studie medicijnen. De gelijkwaardigheid wordt mede bepaald door de hartslag. Het instellen op een gelijkwaardige dosering kan hierdoor meer dan twee weken duren. Om in beide behandelarmen de bereikte beta-blokker dosering minimaal 4 weken te geven, kan het zijn dat de totale behandelduur varieert van 6 tot 8 weken. De dosering voor gezonde vrijwilligers zal overeenkomen met de gemiddelde dosering bij patiënten met hartfalen en zal in een week opgebouwd worden. Hierna stappen deelnemers over in de andere arm; zij die carvedilol hebben gekregen, krijgen nu metoprolol en vice versa. Voor de gezonde vrijwilligers is er een uitwas-periode van 4 weken.

Inschatting van belasting en risico

De studie zal voor gezonde vrijwilligers in totaal 20 weken duren en voor patiënten met hartfalen 24 weken. tijdens deze periode komen de deelnemers 9 resp. 6 keer. Controle visites duren ongeveer 10 minuten en visites waarbij metingen plaats vinden duren ongeveer 60 minuten. Bij patiënten met hartfalen duren de metingen aan het einde van de behandelingen ongeveer 4 uur. Tijdens deze periode wordt er bij gezonde vrijwilligers 7x bloed afgenomen en bij patiënten met hartfalen 5x.

Er is veel ervaring met carvedilol en metoprolol dat de veiligheid van deze medicijnen heeft aangetoond in patiënten met hartfalen. De risico's voor patiënten met hartfalen bestaat uit mogelijke bijwerkingen ten gevolge van beta-blokker therapie en zijn voor de patiënten gelijk aan normale behandeling. Ondanks dat patiënten worden overgezet op een gelijkwaardige dosering van de studiemedicatie, kunnen de klachten van het hartfalen toch tijdelijk verergeren door kleine verschillen tussen de beta-blokkers. Patiënten worden daarom na een week terug gezien en zo nodig wordt de dosering aangepast.

Voor de gezonde controles bestaat het risico uit mogelijke bijwerkingen behorend bij beta-blokkers. Deze risico's worden als laag beschouwd, aangezien de gezonde vrijwilligers een laag cardiovasculair risico hebben en regelmatig worden terug gezien met duidelijke stopcriteria.

In patiënten met hartfalen zullen we ook een MIBG-scan uitvoeren aan het eind van iedere behandelperiode. Het risico van dit onderzoek bestaat uit de dosis radiatie tijdens het onderzoek en valt binnen internationale limieten gesteld voor deelnemers aan wetenschappelijk onderzoek. Het meten van sympathische activiteit is van cruciaal belang voor ons onderzoek en spectraal analyse van bloeddruk en hartslag variabiliteit is een indirecte bepaling van de sympathische activiteit. Daarnaast kan de spectraal analyse gecompliceerd worden door de frequente extrasystolen die bij patiënten met hartfalen kunnen optreden. Daarnaast zijn ook noradrenaline en adrenaline serum-waarden een indirecte maat van sympathische activiteit.

Met de MIBG scan wordt de heropname van noradrenaline vanuit de circulatie in de sympathische vezels van het hart gevisualiseerd. Semi-quantitatieve parameters van MIBG-scintigrafie heeft een onafhankelijke prognostische en diagnostische waarde. Verschillen in opname aan het eind van ieder behandelperiode kunnen daardoor gecorreleerd worden met een prognostisch verschil, wat de studie meer waarde geeft.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
Nederland

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
Nederland

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)

Patiënten

1. tussen 18-80 jaar oud, in staat tot geven van informed consent;
2. Stabiele symptomen van chronisch hartfalen (NYHA 2-3);
3. Linker ventrikel ejectie fractie $\geq 40\%$, gemeten binnen laatste 6 maanden. Of, indien ejectiefractie niet bepaald is een eind-diastolische diameter groter dan 6.0cm en een fractionele verkorting van minder dan 20%, zoals gemeten met behulp van echografie;
4. In sinusritme;

5. Stabiele medicatie met ACE-remmers sinds minimaal 3 maanden, tenzij gecontraïndiceerd; anders Angiotensine receptor blokkers;
6. Reeds op beta-blokker therapie met maximaal getolereerde dosis.;En gezonde vrijwilligers tussen 18-80 jaar oud.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten:

1. Bekend met bijwerkingen op beta-blokkers;
2. Met contraïdicatie voor beta-blokkers (sick-sinussyndroom, 2e en 3e graads AV-blok, ernstige hypotensie (systolisch <100mmHg), cariogene shock, klinisch relevante sinusbradycardie. Asthma, copd. Leverfunctiestoornissen (ASAT, ALAT of bilirubine > 3 x bovengrens normaalwaarde. Nierinsufficiëntie (berekende kreatinine klaring <50ml/min, Cockcroft's formule). Insuline afhankelijke DM);
3. Acuut coronair syndroom of myocardiale revascularisatie in de afgelopen drie maanden;
4. Met orale anticoagulantia, aspirine kan wel;
5. Met ernstige aorta of mitraalklep lijden of aorta regurgitatie;
6. Met rechter ventrikel falen;
7. Met een indicatie voor intraveneuze inotropische therapie, huidige behandeling met calcium kanaal blokkers, amiodaron >200mg/dag, klasse 1 anti-aritmica, of binnen afgelopen 30 dagen een ander trial medicijn;
8. Met ongecontroleerde hypertensie (systolisch >170mmHg of diastolisch >105mmHg);
9. Met symptomatisch ventriculaire aritmieën in de afgelopen twee maanden, niet adequaat behandeld met anti-aritmica of zonder implantatie van een ICD;
10. Geïmplanteerde pacemaker, ICD kan wel;
11. Zwangerschap of vrouwen met zwangerschapspotentie op inadequate conceptie;
12. Bekend met drugs of alcohol misbruik;
13. Met slechte therapietrouw;
14. Met elke andere ernstige systemische ziekte die behandeling mogelijk compliceren en levensverwachting verkorten.
15. Bekend met een overgevoeligheid voor jodium;En gezonde vrijwilligers:
 1. Die binnen 2 weken voorafgaand aan de studie medicijnen in hebben genomen die zouden kunnen interfereren met onze eindpunten.
 2. Die bekend zijn met een slechte reactie op beta-blokkers
 3. Met een contra-indicatie voor beta-blokkers
 4. Met zwangerschap of vrouwen die zwanger kunnen worden op inadequate contraceptie.
 5. Bekend drugs of alcoholmisbruik.
 6. Bekend met slechte therapietrouw.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-09-2007
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	carvedilol
Generieke naam:	carvedilol
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	metoprolol
Generieke naam:	metoprolol
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-09-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2007
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2008
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
EudraCT	EUCTR2007-001994-27-NL
Ander register	Het Nederlands Trial Register (Volgt nog)
CCMO	NL18547.018.07