

Betablokker therapie bij idiopathische pulmonale arteriële hypertensie

Gepubliceerd: 01-10-2010 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

De primaire vraag van deze studie is: "Is behandeling met selectieve B-blokkers veilig en effectief in het verminderen van sympatische overstimulatie, en secundair daaraan verbetering van de RV functie en herstel van remodelling bij patiënten..."

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON34177

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

B-blokker bij iPAH

Aandoening

- Overige aandoening
- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

hoge bloeddruk longvaatsysteem, pulmonale hypertensie

Aandoening

idiopathische pulmonale hypertensie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZONMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Beta adrenerge receptoren, Pulmonale hypertensie, Rechter ventrikel dysfunctie, Remodelling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire vraag van deze studie is: "Is behandeling met selectieve B-blokkers veilig en effectief in het verminderen van sympatische overstimulatie, en secundair daaraan verbetering van de RV functie en herstel van remodelling bij patiënten met iPAH?".

De veiligheid van de behandeling van patiënten met iPAH met B-blokkers is niet als primair eindpunt gekozen, maar wordt gezien als voorwaarde voor deze studie en zal zeer nauwkeurig worden gecontroleerd. Optitratie van de medicatie kan gepaard gaan met mogelijke bijwerkingen. Daarnaast is het zo dat, hoewel B-blokkade wordt beschouwd als gecontraïndiceerd bij patiënten met PAH, ook nu al meerdere patiënten ongecontroleerd worden behandeld zonder dat daarbij ernstige bijwerkingen worden gerapporteerd.

De effectiviteit van de medicatie zal worden bepaald door met behulp van MRI de RV ejectie fractie vast te stellen. Additionele informatie over de effecten van de medicatie op de sympatische overstimulatie, remodelling, perfusie en mechanische efficiëntie van de RV zal worden vastgesteld door middel van verschillende technieken, waaronder PET en echocardiografie.

Secundaire uitkomstmaten

Naast de bepaling van de RV ejectie fractie, onderzoeken we hoe B-blokkade de sympatische overstimulatie, de remodelling van de RV, de inspanningstolerantie en de mechanische efficiëntie beïnvloedt. Dit verschaft ons waardevolle informatie over de waarop B-blokker therapie werkzaam is bij iPAH, of eventueel waarom deze medicatie bij deze groep patiënten ineffectief is. Daarvoor hebben we de volgende aanvullende studie-vragen opgesteld:

- * Is Bisoprolol behandeling effectief om de sympatische overstimulatie te reduceren?
- * Is Bisoprolol effectief in het herstellen van ongewenste remodelling van de RV en verbetert Bisoprolol daardoor de diastolische eigenschappen van de RV?
- * Is Bisoprolol behandeling effectief in het verbeteren van de perfusie en mechanische efficiëntie (zuurstofconsumptie per joule) van het hart?
- * Is Bisoprolol effectief in het verbeteren van de inspanningstolerantie?

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Idiopathische pulmonale arteriële hypertensie (iPAH) is een zeldzame aandoening bij jonge mensen met een geschatte incidentie van 10/miljoen per jaar. PAH is gekarakteriseerd door progressieve remodelling van het pulmonale vaatbed. De daarmee geassocieerde toename van de afterload van de rechter ventrikel (RV) leidt uiteindelijk tot rechtszijdig hartfalen en prematuur overlijden. Zelfs met optimale behandeling blijft de prognose slecht: de 5 jaarsoverleving is ongeveer 50%.

De huidige beschikbare behandeling is erop gericht de RV afterload te reduceren door dilatatie van de kleine pulmonale arterieën, en secundair daaraan ook de RV functie te verbeteren. Erkenning van de belangrijke rol die de RV speelt in de overleving heeft nog niet geleid tot een behandeling die er direct op gericht is de RV functie te verbeteren.

Preklinische en klinische studie over links hartfalen hebben een nadelig effect laten zien van een verhoogde adrenerge activiteit op de linker ventrikel (LV) functie. Dit is de basis voor de plaats van B-blokkade in de huidige behandeling van linkszijdig hartfalen. B-blokkade vermindert de ongewenste remodelling- van de LV en reduceert de mortaliteit met circa 30%. Afwezigheid van belangrijke effecten van b-blokkers op de pulmonale vasculatuur en de angst voor bijwerkingen hebben het gebruik van V-blokkers bij patiënten met PAH tot nu toe tegengehouden. Wij hebben 2 onafhankelijke preklinische studies geleid om de effecten van chronische blokkade van beta adrenerge receptoren in experimentele diermodellen met PAH-geassocieerd rechtszijdig hartfalen. Deze studies toonden aan dat Bisoprolol en Carvedilol de ongewenste remodelling kunnen omkeren en de RV functie en overleving van de dieren kunnen verbeteren. Gestrekt door deze resultaten stellen we een proof-of-concept studie voor, waarbij we de veiligheid en effectiviteit van b-blokkade in 30 stabiele iPAH patiënten onderzoeken.

Doel van het onderzoek

De primaire vraag van deze studie is: "Is behandeling met selectieve B-blokkers veilig en effectief in het verminderen van sympatische overstimulatie, en secundair daaraan verbetering van de RV functie en herstel van remodelling bij patiënten met iPAH?".

Naast het vaststellen van de RV ejectie fractie, onderzoeken we ook hoe B-blokker behandeling de sympatische overstimulatie, remodelling van de RV, de inspanningstolerantie en de mechanische efficiëntie beïnvloedt.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde cross-over studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na het verkrijgen van het informed consent, worden de 30 patiënten dubbelblind gerandomiseerd naar de Bisoprololgroep of de placebogroep. Er wordt gebruik gemaakt van een cross-over studie om de power te vergroten en de lange-termijn effecten van Bisoprolol-behandeling en de onttrekking daarvan te onderzoeken. De medicatie wordt toegediend in een oplopend doseringsschema (zoals beschreven in "het farmacotherapeutisch kompas", www.fk.cvz.nl) en de behandeling zal worden gecontroleerd volgens de richtlijnen van de American Heart Association.

Inschatting van belasting en risico

Elke 6 maanden vindt een volledig onderzoek plaats bestaande uit:

* Klinische beoordeling: lichamelijk onderzoek, NYHA klasse, ECG, routine lab inclusief NT-proBNP and urine tests voor proteinurie.

- * Imaging van de RV functie: de primaire meting voor deze studie is de RV ejectie fractie door middel van MRI. Additionele MRI- en echocardiographische metingen zullen worden verricht.
- * Rechtszijdige hartcatheterisatie (uitgevoerd onder locale anesthesie): Metingen van de drukken in de arteria pulmonalis, RV en rechter atrium, eind expiratoir met ademen van kamerlucht.
- * Inspanningstolerantie door middel van een maximale Cardiopulmonale inspannings-fietstest om de maximale work load, VO2 max, anaerobe drempel, hartslag respons, zuurstofpols en ventilatoire efficiëntie te bepalen. Daarnaast vindt een 6 minuten looptest plaats.
- * Hartslag variabiliteit
- * Nucleair onderzoek: een samengesteld PET protocol zal worden uitgevoerd om de ¹¹C-acetaat, Zuurstof-15-gelabeld water (H₂¹⁵O) and ¹¹C-HED opname in de RV. Elke 2 weken worden de patiënten gezien op de polikliniek door de longarts en cardioloog en ondergaan dan een lichamelijk onderzoek, bloedonderzoek en een vragenlijst.

PAH is gekarakteriseerd door progressieve pulmonaire vasculaire remodeling en is geassocieerd met een verhoogde RV afterload die uiteindelijk leidt tot rechtszijdig hartfalen en prematuur overlijden. Zelfs met optimale behandeling is de prognose slecht: 5 jaars overleving is circa 50%.

De totale stralingsbelasting is gedurende de gehele studie *18,3 mSv. Dit is een milde overschrijding van de toegestane limiet van 10 mSv per jaar. Omdat de risico's van overschrijding van de stralingsdosis pas op lange termijn optreden, zijn we ervan overtuigd dat de slechte prognose van de patiënten met iPAH en de relevantie van de onderzochte vragen deze PET scans rechtvaardigen.

De meest voorkomende bijwerkingen van Bisoprolol zijn orthostatische hypotensie en mild enkeloedeem. Andere mogelijke bijwerkingen zijn bradycardie en geleidingsstoornissen. Ondanks dat Bisoprolol een zeer gunstig bijwerkingprofiel heeft, kunnen bijwerkingen altijd optreden. Om die reden zal er zeer frequente communicatie plaatsvinden tussen de patiënten en de onderzoekers.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Postbus 7057
1007 MB amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Postbus 7057
1007 MB amsterdam
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)

Idiopathische pulmonale arteriële hypertensie
Stabiel met specifieke therapie voor pulmonale hypertensie
Geen veranderingen in de specifieke iPAH medicatie in de laatste 6 maanden
Geen veranderingen in functionele klasse in laatste 6 maanden
< 10% verandering in 6 minuten loop afstand in afgelopen 6 maanden
Functionele klasse II of III
Sinusritme

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voorgeschiedenis van systemische hypertensie, ischaemisch hartlijden, kleplijden of cardiomyopathie.
Astma
Gebruik van medicatie, anders dan diuretica, Acenocoumarol en PAH specifieke medicatie.
Hartritmestoonis of gebruik van anti-aritmica in de voorgeschiedenis
Sick sinus syndroom

Systolische hypotensie < 90 mmHg
AV-blok
Klinisch relevante sinusbradycardie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-02-2011
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Emcor
Generieke naam:	Bisoprolol
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2010
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2011
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	EUCTR2010-020424-21-NL
CCMO	NL32515.029.10