

Kortademigheid bij inspanning in patiënten verdacht van hartfalen met behouden pompfunctie: worden de symptomen werkelijk veroorzaakt door afgenomen vulling van de linker hartkamer? Een prospectieve patient-controle studie

Gepubliceerd: 28-04-2011 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

De primaire doelstelling is om inzicht te krijgen in de oorzakelijke mechanismen van inspannings geïnduceerde dyspnoe in HFPEF. Onze hypothese is dat de pulmonale hypertensie een belangrijke rol speelt in de ontwikkeling van klachten bij HFPEF. De...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Falen van de hartfunctie
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON36685

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Kortademigheid bij inspanning in patiënten met HFPEF

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

hartfalen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Diastolische functie, Hartfalen, Kortademigheid bij inspanning, Pulmonale hypertensie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire parameters zijn invasief gemeten cardiale en pulmonale hemodynamische parameters gemeten middels rechtscatheterisatie , in rust en tijdens inspanning, in vergelijking tussen de drie studiegroepen.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire parameters zijn:

- 1) non-invasief gemeten hemodynamische waarden met echocardiografische Nexfin monitoring vergeleken met invasief gemeten hemodynamische waarden, in rust en tijdens inspanning
- 2) veneuze en arteriële concentraties van NO-metabolieten, endotheline-1, E-selectines, ANP, BNP, AT-II, thrombomoduline en von Willebrand factor in rust en tijdens inspanning
- 3) de hartslag variabiliteit tussen de drie studiegroepen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De incidentie van hartfalen met behouden ejectiefractie (HFPEF) is toegenomen in de afgelopen 15 jaar en is goed voor bijna de helft van de totale patiëntpopulatie met hartfalen. Dyspnoe bij inspanning met bijbehorende inspanningsintolerantie is een van de belangrijkste symptomen van hartfalen. Ondanks de toenemende prevalentie blijft de diagnose van HFPEF moeilijk en voor een groot deel gebaseerd op de uitsluiting van andere oorzaken van dyspnoe bij inspanning. Een gestandaardiseerde diagnostische work-up ontbreekt voor deze patiënten, vanwege aanhoudende onzekerheid over de pathofysiologie van HFPEF en bijbehorende symptomen. Dit kan leiden tot veel verkeerd gediagnosticeerde patiënten met HFPEF. Bovendien is er weinig vooruitgang geboekt in de behandeling van HFPEF, hetgeen ook te wijten is aan een gebrek aan een goede pathofysiologische basis. Daarnaast kunnen verkeerd gediagnosticeerde patiënten een reden zijn voor het falen van de huidige therapie. Er is dus grote behoefte aan de karakterisering van de belangrijkste mechanismen in HFPEF en bijbehorende symptomen om zowel diagnostische strategieën als de behandeling te verbeteren.

Er zijn aanwijzingen dat zowel voorwaarts als achterwaarts hartfalen een rol speelt in de ontwikkeling van de symptomen in HFPEF, maar de relatieve bijdrage van beide is nog niet volledig begrepen. Bovendien is de rol van pulmonale hypertensie (PH) als een mechanisme voor dyspneu bij inspanning in HFPEF momenteel in opkomst als een aanvullende of alternatieve oorzaak, omdat inspanning geïnduceerde PH een veel voorkomende, voorheen ondergewaardeerde oorzaak van inspanningsgerelateerde dyspnoe is en omdat het een vroege en milde vorm van PH lijkt te zijn. Daarom moet de rol van PH, samen met voorwaarts en achterwaarts falen in HFPEF verduidelijkt worden. Gevoeligheid voor High Altitude Pulmonary Edema (Hape), een frequent waargenomen probleem, heeft een mogelijke betrokkenheid bij de ontwikkeling van PH en klachten van HFPEF. Het is namelijk bekend dat HAPE-susceptiblen een verhoging van de pulmonale arteriële druk laten zien bij inspanning ook onder normoxische omstandigheden. Verschillende mechanismen zijn voorgesteld in de pathogenese van inspanningsgerelateerde abnormale pulmonale vasculaire reactie, zoals disfunctioneren van het endotheel, myocarddysfunctie en sympathische overactiviteit. Er moet worden nagegaan of en in hoeverre deze onderliggende mechanismen van PH een rol spelen in de pathofysiologie van HFPEF. De rol van deze factoren is van het grootste belang, omdat zij zouden dienen als basis voor potentiële nieuwe therapeutische doelen bij patiënten die momenteel moeilijk kunnen worden behandeld.

Vanwege de aanhoudende tekortkomingen van Doppler echocardiografie voor de bepaling van LV drukken, is invasieve meting nog steeds de enige volledig betrouwbare manier om LV drukken te meten, met name tijdens inspanning. Bovendien is de rol van finapres methodologie voor niet-invasieve bepaling van cardiale hemodynamiek in het algemeen en tijdens inspanning nog onvoldoende geëvalueerd.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is om inzicht te krijgen in de oorzakelijke

mechanismen van inspannings geïnduceerde dyspnoe in HFPEF. Onze hypothese is dat de pulmonale hypertensie een belangrijke rol speelt in de ontwikkeling van klachten bij HFPEF.

De secundaire doelstellingen zijn:

- 1) om te bepalen of niet-invasieve technieken in staat zijn om adequaat invasieve technieken te vervangen voor metingen van de cardiale en pulmonale hemodynamiek en voor de diagnosticering van patiënten HFPEF,
- 2) om te bepalen of en in welke mate de onderliggende mechanismen van PH (waaronder pulmonale disfunctie van het endotheel, hypercoagulabiliteit in verband met endotheliale schade, functie van de hartspeer, sympathicotonus) kunnen worden gevonden in patiënten met inspannings geïnduceerde dyspnoe in HFPEF in vergelijking met de controles

Onderzoeksopzet

Prospectieve patient-controle studie 3:1 design

Inschatting van belasting en risico

Patiënten zullen routinematige diagnostische work-up ondergaan vanuit de standaard zorg (dat wil zeggen het lichamelijk onderzoek, laboratoriumonderzoek, ECG, echocardiografie, longfunctietesten). Voor het wetenschappelijk onderzoek worden een aantal testen verricht, namelijk een inspanningstest (ergospirometrie), een echo van het hart (echocardiografie) en een drukmeting in hart en longen (rechtscatheterisatie).

Een deel van deze testen zouden ook aan de patient worden voorgesteld wanneer deze niet zou deelnemen aan dit wetenschappelijk onderzoek, en vallen onder de standaard zorg van mensen met uw aandoening. Een aantal dingen worden echter **extra** gedaan, puur voor dit wetenschappelijk onderzoek. Dit verschilt echter per groep:

- Voor groep 1 geldt dat een deel van de testen die we doen in dit wetenschappelijk onderzoek ook zouden worden voorgesteld wanneer de patient niet zou deelnemen aan dit wetenschappelijk onderzoek. Dit geldt voor de echocardiografie en voor de ergospirometrie; deze testen vallen onder de standaard zorg voor patiënten in deze groep. De rechtscatheterisatie (inclusief alle metingen die tijdens de rechtscatheterisatie verricht worden) is echter puur voor dit wetenschappelijk onderzoek en wordt dus extra gedaan.

- Voor groep 2 geldt dat een groot deel van deze testen ook zouden worden voorgesteld aan de patient wanneer deze niet zou deelnemen aan dit wetenschappelijk onderzoek. Voor groep 2 vallen dus de echocardiografie, de ergospirometrie en de rechtscatheterisatie onder de standaard zorg. Wat er extra gedaan wordt voor dit wetenschappelijk onderzoek zijn een aantal extra

metingen en handelingen tijdens de rechtscatherisatie, namelijk de arteriale lijn, de echocardiografie tijdens de test en het inspannen met behulp van de ligfiets tijdens de test. Ook wordt er voor dit wetenschappelijk onderzoek extra bloed afgenomen tijdens de rechtscatheterisatie (70 ml). Daardoor zal de rechtscatheterisatie langer duren dan wanneer de patient niet deelneemt aan het wetenschappelijk onderzoek.

Hieronder volgt een toelichting op de testen die verricht worden in dit wetenschappelijk onderzoek:

Inspanningstest (Ergospirometrie): Dit is een inspanningstest waarbij de patient zich op een normale fiets moet inspannen. De patient moet zich proberen maximaal in te spannen; dit betekent totdat het echt niet meer gaat.

Ondertussen worden allerlei metingen verricht waaronder een hartfilmpje via stickers op de borst, een bloeddrukmeting via een band om de arm en een zuurstofmeting via een knijpertje aan de vinger. Ook wordt de uitgeademde lucht geanalyseerd via een mondkapje. Tevens zullen we tijdens dit onderzoek 2 maal bloed prikken uit een slagader in de pols (2 maal 1,5 mililiter) om te kijken hoeveel zuurstof er in het bloed zit. Bij dit onderzoek is een arts en een longfunctielaborant aanwezig.

Echo van het hart (echocardiografie): Dit is een simpel onderzoek waarbij we wat gel op de borst doen en daarna filmpjes van het hart maken door middel van een echo-apparaat. Deze test wordt uitgevoerd door een arts of echolaborant.

Drukmeting in het hart en longen (Rechtscatheterisatie): Bij deze test meten we de drukken in het hart en in de longvaten. De patient ligt tijdens de test op een onderzoekstafel. Er worden steriele doeken over de patient gelegd en de patient moet het hoofd tijdens het onderzoek gedraaid houden. Het hartritme wordt gecontroleerd dmv ECG. Via een knijpertje aan de vinger doen we zuurstofmetingen (saturatiemeter) en via een bandje (de grootte van een pleister) om een andere vinger doen we bloeddrukmetingen (Nexfin). Daarnaast wordt er in de pols een slagader aangeprikt en een slagaderlijk infuus aangelegd (arteriele lijn in de a. radialis). Via de arteriele lijn wordt er bloed afgenomen en wordt de bloeddruk gemeten. De hals wordt *steriel* gemaakt met jodium en lokaal verdoofd met een injectie. Vervolgens wordt er een bloedvat aangeprikt in de hals (v. jugularis) en hier wordt een soort infuus aangelegd. Via dit infuus in de hals brengen we een dunne draad in het lichaam (catheter). Deze draad leggen we op verschillende plekken in het hart en in de grote longslagader. Via deze draad worden drukmetingen verricht en via deze draad word bloed afgenomen, hiervan merkt de patient weinig tot niets. Soms kan de patient een *overslag* of wat hartkloppingen voelen, dit is echter meestal onschuldig en uw hartritme wordt goed in de gaten gehouden. Tegelijkertijd met de drukmetingen zal er wederom een echo van het hart verricht worden, zoals hierboven beschreven. Al deze metingen gebeuren terwijl de patient rustig op tafel ligt. Na de metingen in rust zal de patient zich moeten inspannen met behulp van ligfiets. Het inspannen gebeurt in twee fasen, eerst met een lichte

weerstand en dan met een zwaardere weerstand. Deze inspanning is niet maximaal, dus de patient hoeft hier niet tot het uiterste te gaan. Tijdens het inspannen worden alle bovenbeschreven metingen nogmaals gedaan. Alle bloedafnames gebeuren via de infusen in hals en pols. De patient wordt tijdens deze test dus twee maal geprikt, in de pols en in de hals, beide onder lokale verdoving. De injectie van de verdoving zal pijnlijk kunnen zijn. Na het inwerken van de verdoving zal het aanleggen van de infusen niet meer pijnlijk zijn maar de patient voelt dit wel. In totaal wordt er 70 ml bloed afgenomen tijdens de drukmeting.

Alle onderzoeken verricht in deze studie zijn veilige onderzoeken die dagelijks plaatsvinden in het ziekenhuis. Van de spiroergometrie en echocardiografie worden geen complicaties verwacht. Ook een rechtscatheterisatie is een veilige procedure die standaard wordt verricht in ons ziekenhuis, echter dit is wel een invasieve ingreep. Mogelijke risico's / bijwerkingen zijn als volgt:

- Patienten kunnen een hematoom in de nek overhouden aan de rechtscatheterisatie.
- Ernstige, mogelijk levensbedreigende complicaties zoals ritmestoornissen en een ruptuur van de pulmonale arterie worden zeer zelden beschreven bij een rechtscatheterisatie (<0.1%) . Dit risico ligt lager bij onze studie omdat wij mensen met orale antistolling en mensen met ventriculaire tachycardie in het verleden excluderen (zie exclusiecriteria).
- De arteriële lijn tijdens de rechtscatheterisatie en de arteriële puncties tijdens de ergospirometrie kunnen een hematoom aan de pols geven en zelden (0.2%) worden hierna tintelingen of een doof gevoel in de vingers beschreven.

In totaal neemt het onderzoek 1,5 dag in beslag: één maal een halve dag en één maal een hele dag. Alle testen gebeuren in het Academisch ziekenhuis Maastricht. De echo en de inspanningstest zullen plaatsvinden op één en dezelfde dag. De echo vindt plaats op de hartfunctie-afdeling en duurt ongeveer 30 minuten. De inspanningstest vindt plaats op de longfunctie-afdeling en duurt ongeveer 45 minuten. Omdat er wat tijd tussen deze twee onderzoeken zit zult u een halve dag uit moeten trekken voor de echo en de inspanningstest. Zoals hiervoor beschreven zult u zich bij de inspanningstest maximaal moeten proberen in te spannen. Met een tussenpoos van minimaal 2 dagen tot maximaal een maand wordt de patient opgeroepen voor de drukmeting van hart en longen. De drukmeting vindt plaats op de vaatkamer en duurt in totaal 1 uur. Enige tijd voor de test zal de patient aanwezig moeten zijn in verband met de voorbereidingen. Na de test zal de patient nog een paar uur moeten blijven zodat we kunnen controleren of er geen bijwerkingen zijn opgetreden. Op deze dag zal de patient in totaal een hele dag uit moeten trekken voor de test. Zoals hiervoor beschreven zal de patient zich tijdens de drukmetingen licht moeten inspannen.

Voor groep 1 is het uitvoeren van de huidige studie mogelijk van belang voor de patient omdat we mogelijk nieuwe gegevens ontdekken met deze studie die ons kunnen helpen om de ziekte van de patient beter te behandelen. Het achterhalen

van de oorzaak van de klachten kan helpen bij het diagnosticeren en behandelen van deze patienten. Voor deze patienten is het uitvoeren van een invasieve rechtscatheterizatie daarom wel gerechtvaardigd. Hierbij geldt bovendien dat de patienten in groep 2 alleen worden geïncludeerd wanneer zij reeds op de wachtlijst staan voor een rechtscatheterizatie voor een klinische indicatie.

Om in de toekomst eventueel te kunnen voorkomen dat een invasieve rechtscatheterisatie nodig is zullen wij als secundair onderzoeksdoel onderzoeken of er non-invasieve technieken zijn die voor deze vraagstelling de rechtscatheterizatie kunnen vervangen (nexfin, echocardiografie).

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
6202 AZ Maastricht
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
6202 AZ Maastricht
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)

Group 1: Patients met kortademigheid bij inspanning, waarvan gedacht wordt dat HFPEF de oorzaak is

- Kortademigheid bij inspanning (NYHA functionele klasse 2 of hoger)
- Alle andere veelvoorkomende oorzaken van kortademigheid bij inspanning zijn uitgesloten, zoals longziekten, myocardischemie, systolisch hartfalen, ernstig kleplijden

Group 2: Patienten met pulmonale hypertensie

- Patienten met pulmonale hypertensie die reeds gepland staan voor een rechtscatheterisatie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patient is niet in staat informed consent te geven of weigert deelname
- Leeftijd <18 jaar
- Acute of chronische fysieke beperking (anders dan dyspnoe) die de patient beperkt om het studie protocol te doorlopen
- Body mass index (BMI) van > 32 kg/m²
- Gebruik van orale antistolling
- Voorgeschiedenis van inspannings geïnduceerde collaps of ventriculaire tachycardie tijdens inspanning
- Significant verminderde left ventricular ejection fraction, oftewel een LVEF < 45%
- Symptomen en tekenen van congestief hartfalen in rust, oftewel NYHA functionele klasse IV)
- Angina pectoris CCS klasse > 2 of teknen van stille ischemie tijdens de inspanningstest
- Verminderde longfunctie bij spirometry

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 36

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-04-2011

Soort: Eerste indiening

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
CCMO	NL33111.068.10