

Het verbeteren van de behandeling van rechter hartfalen in patiënten met pulmonale hypertensie.

Gepubliceerd: 02-02-2017 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

De effectiviteit en veiligheid van het toevoegen van terlipressine aan lisdiuretica in de behandeling van PH patiënten met rechter hartfalen onderzoeken.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46099

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Het verbeteren van de behandeling van RHF in patiënten met PH.

Aandoening

- Falen van de hartfunctie
- Longvaataandoeningen

Synoniemen aandoening

Hoge bloeddruk in de longen, Pulmonale hypertensie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: VICI beurs A Vonk Noordegraaf

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hartfalen, Pulmonale hypertensie, Terlipressine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Serumcreatinine over de eerste 48 uur.
- Gewichtsverlies over de eerst 48 uur.

Secundaire uitkomstmaten

- Vochtbalans
- Diurese
- Dosis lisdiuretica
- Opnameduur en behandelduur tot bereiken optimaal gewicht
- Verandering in creatinine op t= 48 uur, t= 72 uur en ten tijde van ontslag
- Nt-pro-BNP
- Totaal gewichtsverlies op t= 72 h en ten tijde van ontslag
- Totale urine output ten tijde van ontslag
- Aanvullende behandelingen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pulmonale hypertensie (PH) is een dodelijke aandoening die wordt gekenmerkt door een druk in de pulmonaal arterie ≥ 25 mmHg en een pulmonale vaatweerstand >3 Woods units, wat veroorzaakt wordt door pulmonale vasculaire remodelering. De toenemende pulmonale vaatweerstand leidt tot rechter hartfalen en uiteindelijk de dood. Ondanks dat de behandeling van patiënten met PH is verbeterd de afgelopen decennia, normalisatie van de PVR is, behalve bij

longtransplantatie, nog niet mogelijk, met als gevolg dat patiënten nog rechter hartfalen ontwikkelen.

Patiënten in het eindstadium van pulmonale hypertensie kampen met ernstig rechter ventrikelfalen met volume overbelasting waarvoor frequente ziekenhuis opnamen noodzakelijk zijn. Tijdens deze opname krijgen deze patiënten intraveneus hoge doseringen lisdiuretica om hun volumestatus te optimaliseren. Met deze hoge doseringen lisdiuretica wordt het gewenste effect, namelijk gewichtsverlies, niet altijd bereikt. Vele patiënten ontwikkelen (soms dodelijke) nierfunctiestoornissen door de hoge doseringen diuretica en de diurese komt soms door diureticarestentie maar matig op gang.

Ondanks de belangrijke rol van rechter ventrikelfalen op morbiditeit en mortaliteit in deze patiënten groep, bestaat geen consensus over optimale behandeling. De internationale PH richtlijn adviseert behandeling met diuretica eventueel aangevuld met vasopressors of inotropica om de systemische bloeddruk te waarborgen. Echter worden deze aanbevelingen gedaan op basis van kleine studie die werden uitgevoerd in diermodellen en/of patiënten met acuut rechter ventrikelfalen. Dit onderzoek is echter nauwelijks te vertalen naar naar patiënten die rechterventrikelfalen ontwikkelen in jaren.

Een mogelijk nieuwe behandeling van voor patiënten met rechter hartfalen is de arginine vasopressine analoog terlipressine. Terlipressine heeft een hoge affiniteit voor de vasopressine-1 (V1)- receptor. Activatie van deze V1-receptor in vaatwand van perifere vaten initieert vasoconstrictie. Vasopressine analogen worden gebruikt bij de behandeling van patiënten met het hepatorenaalsyndroom, welke, net als PH patiënten, in het eindstadium van hun ziekte hebben te kampen met ernstige volume overbelasting. Behandeling van deze patiënten met vasopressine analogen liet zien dat na intraveneuze toediening van dit middel leidt tot een toename in de systemische vaatweerstand, diurese en renale klaring (GFR).

Een Engelse caseserie liet gunstige effecten zien van vasopressine op de systemische bloeddruk in idiopatische pulmonale hypertensie patiënten met rechter hartfalen na een sectio caesarea. In een patiënte was toediening van metaraminol, norepineferine en dobutamine onvoldoende om het de systemische bloeddruk om acceptabel niveau te krijgen. Na toediening van een bolus vasopressine lukte dit wel.

In het VUmc wordt off-label terlipressine al langere tijd gebruikt bij PAH patiënten met rechter hartfalen en onvoldoende respons op intraveneuze lisdiuretica. Na toevoeging van terlipressine is een aanzienlijke daling te zien in het gewicht van deze patiënten.

Onze hypothese is dat het toevoegen van terlipressine aan de behandeling met lisdiuretica bij patiënten met rechter ventrikelfalen door PH leidt tot een toename van de renale perfusie en met als gevoel een toename in diurese. Dit zal resulteren in een lagere benodigde dosis lisdiuretica met een betere conservering van de nierfunctie. Bovendien zal een korte periode benodigd zijn

om een euvolemie te bereiken bij de patiënt, waardoor ontslag naar huis kan worden bespoedigd.

Doel van het onderzoek

De effectiviteit en veiligheid van het toevoegen van terlipressine aan lisdiuretica in de behandeling van PH patiënten met rechter hartfalen onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Dit is een open label gerandomiseerde monocenter studie. In deze studie zullen 20 patiënten worden gerandomiseerd. 10 patiënten worden behandeld met alleen lisdiuretica intraveneus. Bij 10 patiënten wordt aan deze behandeling gedurende 48 uur 1 mg/ 24 uur terlipressine toegevoegd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Arm 1: Terlipressine + lisdiuretica. In deze arm krijgen patiënten naast i.v. lisdiuretica, i.v. terlipressine toegediend in een lage dosering (1 mg/ 24 uur) gedurende 48 uur. De dosering van de lisdiuretica wordt berekend op basis van de orale dosering die de proefpersoon thuis gebruikt. De diuretica wordt stapsgewijs opgehoogd op basis van de diurese. Arm 2: Alleen lisdiuretica volgens hetzelfde protocol als in arm 1.

Inschatting van belasting en risico

Onderzoek naar de optimale behandeling van rechter hartfalen in patiënten met een eindstadium pulmonale hypertensie is tot op heden nog niet uitgevoerd. Patiënten in dit stadium van de ziekte zijn ofwel terminaal of wachten met hoge urgentie op een longtransplantatie. Voor de behandeling van rechter hartfalen in deze patiëntengroep worden hedendaags hoge doseringen lisdiuretica gebruikt met als risico een (soms levenbedreigende) achteruitgang in de nierfunctie. Door het toevoegen van terlipressine aan deze behandeling hopen wij de diurese van de patiënten te laten toenemen met gebruik van een lagere dosering diuretica. Hierdoor zal de volumestatus van de patiënt in een korter tijdsbestek geoptimaliseerd zijn wat ontslag naar huis bespoedigd en zal de nierfunctie relatief gespaard blijven. De risico's die gepaard gaan met het geven van terlipressine zullen beperkt zijn door het gebruik van een zeer lage dosering nl. 1mg/24 uur.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
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)

Om aan de studie te kunnen deelnemen moet de patiënt voldoen aan de volgende inclusiecriteria:

- Patiënt is gediagnosticeerd met PAH of CTEPH, klinische tekenen hebben van decompensatio cordis en klinische opname ter behandeling is noodzakelijk.
- Patiënt is gediagnosticeerd met PAH of CTEPH volgens de ESC/ERS guidelines; d.w.z.: een gemiddelde pulmonaal arterie druk (MPAP) ≥ 25 mmHg, een pulmonaal arterie wiggedruk <15 mmHg, geen andere oorzaken bekend voor het veroorzaken van de pulmonale hypertensie.
- Leeftijd 18-70 jaar
- Toename in lichaamsgewicht, ondanks het ophogen van de dosis

diuretica in de afgelopen maand.

- Klinische tekenen van rechts decompensatio cordis; enkel oedeem en/of ascites.
- eGFR > 30 ml/min/1.73m²
- Sinusritme

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een potentiële deelnemer die voldoet aan een van de volgende criteria zal worden geëxcludeerd van deelname in deze studie:

- Pulmonale arteriële hypertensie door bindweefsel ziekte
- Hypoxie gedefinieerd als een SaO₂ ≤ 80% en/of ≤ 90% met zuurstofsuppletie.
- Zwangerschap, geven van borstvoeding
- Anurie (urine productie < 50 ml/day)
- Bekende intolerantie voor lisdiuretica of terlipressine.
- Recente diagnose van acute longembolie (< 1 maand geleden)
- Onderliggende infectie
- Bekende voorgeschiedenis van arterieel vaatlijden (bijv. coronair lijden)
- Diabetes mellitus
- Chronisch NSAID gebruik
- Pre-existent nierfalen door een andere oorzaak dan forward failure.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-06-2017
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Terlipressine
Generieke naam:	Terlipressin acetaat
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2017
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	EUCTR2016-001199-31-NL
CCMO	NL57231.029.16