

ACE remmers bij Fontan patiënten en het effect op vloeistof verplaatsingen binnen het lichaam

Gepubliceerd: 22-02-2017 Laatst bijgewerkt: 19-03-2025

- Om Fontan patiënten 3 maanden te behandelen met de ACE remmer enalapril en dit te vergelijken met een set van cardiovasculaire metingen voor en na de behandeling, om zo het effect van enalapril op het cardiovasculaire systeem bij Fontan patiënten...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hartaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46953

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Evaluatie van ACE remmers bij Fontan patiënten (SAFE-studie)

Aandoening

- Hartaandoeningen, congenitaal
- Hart- en vaataandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Fontan circualtie; éénkamer hart

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ACE remmer, Fontan, Regulatie van vochthuishouding

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Inspanningstest: VO₂peak (maximale zuurstof verbruik).
- Cardiale autonome zenuwactiviteit: variabiliteit hartslag en pre-ejectie periode.
- Uitkomst van passief benen omhoog houden en staande kieptafeltest: hartminuutvolume en cardiale autonome tonus.

Secundaire uitkomstmaten

- Echocardiografie: 2D beeldvorming, kleuren Doppler en metingen van polsgolfsnelheid van instroom en uitstroom door de cardiale kleppen.
Beeldvorming middels tissue Doppler als ook speckle tracking strain van wandbewegingen. Bloedstroompatronen door de superior vena cava (Glenn) en door levervenen.
- Inspanningstest: VE/CO₂ relatie en de meting van de zuurstof opname efficiëntie curve (Oxygen Uptake Efficiency Slope (OUES)).
- Bloedtest: Elektrolyten (Na en K), nierfunctie (creatinine en ureum), leverfunctie (ASAT,ALAt, alkalisch fosfatase, gamma globuline en bilirubine), albumine en NT-pro BNP levels.
- 24-uurs monitoring van elektrocardiogram en impedantiemeting: hartslag, slagvolume en ademhaling- sinus aritmie.
- Vaatwandstijfheid aorta: polsgolfsnelheid van de aorta, augmentatie-index en centrale bloeddruk.

- Uitkomst van passief benen omhoog houden: polsgolfsnelheid aorta, veneuze bloedstroom in de lever, saturatiemeting, End Tidal CO₂, cerebrale bloedstroom en continue bloeddrukmeting.
- Uitkomst van staande kieptafeltest: polsgolfsnelheid aorta, veneuze bloedstroom in de lever, saturatiemeting, End Tidal CO₂, cerebrale bloedstroom en continue bloeddrukmeting.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Op dit moment bereikt meer dan 90% van de patiënten met een congenitale hartafwijking de volwassen leeftijd. Echter, hun levensverwachting is minder dan normaal en veel patiënten lijden aan hartfalen of pulmonale hypertensie. Een groep patiënten die extra gevoelig is voor deze gevolgen op langer termijn, zijn de patiënten met een univentriculair hart. Alhoewel hartfalen behandeld kan worden door anti-hartfalen medicatie, evalueren de meeste studies de effectiviteit van deze medicijnen in patiënten met een biventriculaire functie.

Patiënten met een univentriculair hart ondergaan meestal een stapsgewijze Fontan procedure. Deze techniek bestaat uit meerdere stappen, waarbij als eerste de superior vena cava direct met de pulmonaal arteriën wordt verbonden en in een latere fase zal de inferior vena cava direct op de pulmonaal arteriën worden aangesloten. Laatstgenoemd zal gebeuren via een intra-atriale tunnel of als een extra cardiale buis (totale cavopulmonale connectie (TCPC)). Na Fontan palliatie ontbreekt bij deze patiënten een hartkamer die bloed door de pulmonale circulatie pompt, waardoor veneuze druk nodig is om pulmonale vaatweerstand te overwinnen. Enige verhoging in pulmonale vaatweerstand zal leiden tot verhoogde centraal veneuze druk en veneuze stuwning. Aan de andere kant van de circulatie is er verlaagde flow stroomafwaarts. Dit resulteert in een kritische vochtbalans en dat cardiac output afhankelijk is van een adequate preload. Terwijl een volumeverandering kan leiden tot toename van cardiac output, kan een teveel aan vocht leiden tot een verhoogde centraal veneuze druk, resulterend in veneuze stuwning, ascites en pleuravocht, terwijl dehydratie direct een negatief effect heeft op cardiac output en kan resulteren in signalen van forward failure. Er is bij Fontan patiënten een delicate balans tussen systeem- en pulmonale vaatweerstand, terwijl systemische circulatie erg afhankelijk is van preload. In de meeste Fontan patiënten zal een vochttest met toename van het volume resulteren in een toename van de einddiastolische druk,

als ook in toename van cardiac output. Aan de andere kant, een toename in einddiastolische druk kan een schadelijk effect hebben op de Fontan circulatie door afname van de transpulmonale gradiënt.

Fontan patiënten laten al na 10 jaar na voltooiing van de TCPC een licht verminderde diastolische en systolische ventriculaire functie zien. Gedurende de volwassen leeftijd zal een toenemend aantal patiënten lijden aan klinische signalen van ventriculaire dysfunctie. Bovendien wordt een afname in distensibiliteit van de aorta op dit moment erkend als een belangrijke factor van verhoogde afterload van deze ventrikels, waardoor het proces van ventriculaire verslechtering wordt versneld.

Bovendien zijn de normale mechanismen, die de negatieve effecten van verandering in het vochtvolume tegengaan, ook in Fontan patiënten beschreven als verminderd. Het belangrijkste mechanisme in gezonde personen om effecten van verandering in vochtvolume op cardiovasculaire parameters tegen te gaan, zijn de mogelijkheid van het hart om slagvolume te veranderen, het autonome zenuwstelsel en de stijfheid of distensibiliteit van de aorta.

Ventriculaire functie:

Gedurende follow-up op langer termijn, laat een significant aantal patiënten verminderde ventriculaire functie zien. Wanneer een dobutamine stress test wordt gebruikt in Fontan patiënten, ontbreekt zelfs bij de patiënten met een normale ventriculaire functie de mogelijkheid om hun slagvolume te verhogen. Deze cardiovasculaire veranderingen resulteren in de meeste patiënten in een verminderde inspanningscapaciteit.

Cardiale autonome zenuwactiviteit

Het falen van het autonome zenuwstelsel om zich aan te passen aan de veranderde omstandigheden is één van de hoofdkenmerken in de ontwikkeling van hartfalen en kan resulteren in een verhoogd risico op ritmestoornissen. Beoordeling van cardiale autonome functie heeft belangrijke klinische gevolgen, gezien cardiale autonome balans positief beïnvloed kan worden door fysieke training en een scala aan andere farmacologische en meer invasieve maatregelen, bijdragend tot verbetering van de prognose. Verslagen van patiënten met een congenitale hartafwijking, inclusief Fontan patiënten, laten een vermindering van de cardiale autonome zenuwactiviteit zien, hoewel de relatie tussen symptomen en prognose nog steeds niet duidelijk is. In Fontan patiënten lijkt de parasympatische activiteit verminderd, wat wordt gezien aan het herstel van de hartslag na beëindiging van een fysieke activiteit. Daarnaast zijn er verschillende aspecten van de variabiliteit van de hartslag (HRV) die zijn verminderd in Fontan patiënten, als gevolg van zowel parasympatische en sympathische cardiale autonome zenuwactiviteit. De klinische waarde van HRV in Fontan patiënten moet nog worden vastgesteld, maar er is eerder aangetoond dat analyse van HRV kan bijdragen aan vroege opsporing van patiënten die aritmieën zullen ontwikkelen.

Vaatwandstijfheid aorta

Naast de verminderde ventriculaire functie, laat de vasculaire functie van met name de aortaboog, in veel patiënten met een congenitale hartafwijking, een significant verschil zien van normaal. Verschillende studies hebben de vasculaire functie in Fontan patiënten onderzocht. Zowel bij pediatrische als ook in volwassen patiënten zijn de vaatwandstijfheid van de aorta en polsgolfsnelheid over de aorta verhoogd. Echter kan er geen duidelijk relatie worden gelegd met ventriculaire functie. Bij de beoordeling van cardiovasculaire risico factoren is het meten van de polsgolfsnelheid van de aorta een belangrijke factor geworden. Polsgolfsnelheid van de aorta is een surrogaat van de vaatwandstijfheid van de aorta. Gezien arteriële baroreceptoren in de aortaboog aanwezig zijn, is het vanuit fysiologisch oogpunt begrijpelijk dat er een relatie bestaat tussen vaatwandstijfheid van de aorta en cardiale autonome functie. Verschillende studies hebben een correlatie gevonden tussen cardiovasculaire autonome functie en indexcijfers van de vaatwandstijfheid van de aorta.

Enalapril, een angiotensine converterend enzym (ACE)-remmer, heeft al voor meer dan 25 jaar laten zien effectief te zijn in het reduceren van mortaliteit in patiënten met hartfalen en verminderde systolische functie. In latere studies is ook bewezen dat dit effectief is bij patiënten met lichte tot matig symptomatisch hartfalen. In recente richtlijnen zijn ACE-remmers dan ook de hoeksteen geworden van therapeutische behandeling van patiënten met systolisch hartfalen. De effectiviteit van ACE-remmers is toegeschreven aan het effect op verschillende cardiovasculaire en pulmonale parameters, inclusief systemische vaatweerstand, cardiale autonome tonus, polsgolfsnelheid van de aorta en longfunctie. Het succes van ACE-remmers in patiënten met systolisch hartfalen en een biventriculair hart, heeft ook geleid tot de introductie van ACE-remmers bij patiënten met een univentriculair hart om zo de Fontan circulatie te verbeteren.

Het gebruik van ACE-remmers in patiënten met een univentriculair hart is echter controversieel. Er is geen algemene consensus over het gebruik van ACE-remmers in Fontan patiënten met ventriculaire dysfunctie. Echter schrijven een aantal centra enalapril ook op routinematige basis voor bij patiënten met een Fontan circulatie en een behouden ventriculaire functie, terwijl andere centra aanzienlijk twijfel hebben over de effectiviteit hiervan. In een kleine studie is er geen effect gevonden van enalapril op inspanningscapaciteit in Fontan patiënten. Echter wanneer enalapril wordt gebruikt in univentriculaire pre-Fontan patiënten, wordt er een vermindering in einddiastolische druk en meer terugstroom van bloed naar de systemische circulatie gevonden. Deze cardiovasculaire effecten verbeterde echter gedurende het eerste jaar niet de somatische groei, ventriculaire functie en score van de ernst van hartfalen. Er zijn nog geen studies beschikbaar die het effect van ACE-remmers op verschillende cardiovasculaire parameters in patiënten met een Fontan circulatie onderzoeken. Door het effect van ACE-remmers op verschillende cardiovasculaire parameters te onderzoeken, zoals systolische en diastolische ventriculaire functie, cardiac output en de gevoeligheid van het cardiovasculaire systeem ten opzichte van vochtverschillen, zullen de

basiseffecten van ACE-remmers op het cardiovasculaire systeem van Fontan patiënten meer duidelijk worden. Dit zal resulteren in een betere selectie van Fontan patiënten die voordeel kunnen hebben van het gebruik van ACE-remmers.

Doel van het onderzoek

- Om Fontan patiënten 3 maanden te behandelen met de ACE remmer enalapril en dit te vergelijken met een set van cardiovasculaire metingen voor en na de behandeling, om zo het effect van enalapril op het cardiovasculaire systeem bij Fontan patiënten te kunnen onderzoeken.
- Om autonome parasymphathische en sympathische functie als ook vasculaire functie te beoordelen in een populatie van patiënten met een univentriculair hart ontlast door een Fontan procedure en dit te kunnen vergelijken met resultaten bij gezonde kinderen.
- Om het effect van depletie van centraal vocht, middels een passieve kieptafel test, en toename centraal vocht, middels passief benen omhoog houden, op hartminuutvolume, distensibiliteit van de aorta en hepatisch veneuze bloedstroompatronen in een groep patiënten met een Fontan circulatie en dit te vergelijken met gezonde kinderen.
- Om al het bovenstaande met resultaten te correleren met resultaten van een symptoom limiterende maximale inspanningstest.
- Om het effect van een reversibele vocht test en vocht depletie te onderzoeken op cardiovasculaire parameters voor en na een periode van behandeling met enalapril om zo de vatbaarheid van verandering van vocht te kunnen onderzoeken in Fontan patiënten.

Onderzoeksopzet

Deze studie bestaat uit een longitudinale interventie studie en een cross-sectionele studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Aan alle Fontan patiënten zal enalapril worden gegeven, tweemaal per dag met een dosis van 0,5 mg/kg/dg met een maximum van 20 mg per dag. Enalapril zal worden gestart in een lage dosis en gemiddeld in twee stappen worden getitreerd, op geleide van bloeddruk, tot de optimale dosis is bereikt. De bloeddruk zal bij de huisarts worden gecontroleerd. Wanneer een systolische bloeddrukdaling van meer dan 20% optreedt, zal de dosering van enalapril worden verlaagd. Als patiënten een licht gevoel in het hoofd krijgen of last krijgen van duizeligheid zal de dosering ook worden verlaagd. Na een periode van 3 maanden behandeling met de optimale dosis, zullen alle onderzoeken die ook bij de start van het onderzoek zijn verricht worden herhaald. Bij gezonde controles zullen alle onderzoeken, behalve de inspanningstest en het bloedonderzoek, eenmaal worden uitgevoerd, zij zullen niet worden behandeld met enalapril.

Inschatting van belasting en risico

Voor Fontan patiënten betekent dit onderzoek dat ze het LUMC tweemaal bezoeken. Het bezoek zal ook meteen in plaats van een gewone controle zijn, waarvoor de proefpersoon dan niet meer voor een gewone controle hoeft terug te komen. Alle onderzoeken vinden beide dagen plaats. De onderzoeken zelf zijn weinig belastend en niet schadelijk voor de gezondheid. Alleen de bloedafname kan pijn doen, maar we zullen streven om de pijn zo veel mogelijk te verzachten, bijvoorbeeld door het gebruik van emla zalf.

Voor gezonde proefpersonen betekent dit onderzoek dat de proefpersoon eenmaal het LUMC bezoekt, waarbij alle onderzoeken diezelfde dag zullen plaatsvinden. De onderzoeken zelf zijn weinig belastend en niet schadelijk voor de gezondheid.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Fontan patiënten
Patiënten van 8 tot 18 jaar oud

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die reeds Enalapril gebruiken

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-06-2017
Aantal proefpersonen:	110
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Renitec

Generieke naam: Enalapril
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-02-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-05-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-09-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-01-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 27721

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2016-004433-24-NL
CCMO	NL59498.058.17
OMON	NL-OMON27721

Resultaten

Einddatum onderzoek: 17-12-2019

Totaal aantal deelnemers: 71