

Het effect van hoog-volume online hemodiafiltratie op intradialytische hemodynamische (in)stabiliteit en hartfunctie bij chronische dialysepatiënten (de HOLLANT studie)

Gepubliceerd: 24-04-2018 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

Deze studie heeft als doel om de kennis betreffende intradialytische hypotensie en hoog-volume HDF te verbeteren en hierdoor bij te dragen aan optimale ERRT voor elke individuele patiënt. De volgende hypothesen zullen worden getest: 1. De...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Falen van de hartfunctie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50492

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Effect van dialyse-technieken op bloeddruk en hartfunctie tijdens dialyse

Aandoening

- Falen van de hartfunctie
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

hartfunctie en bloeddruk bij dialysepatienten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: B Braun, Niercentrum aan de Amstel (eigendom van VUmc en Elyseklieken/B.Braun); en B Braun Duitsland

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bloeddruk, hartfunctie, hemodiafiltratie, hemodialyse

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Tijdens de dialysebehandeling:

nadir in systolische bloeddruk (SBP) van 90 mmHg voor patiënt met predialyse

SBP <160 mmHg en een nadir van 100 mmHg voor patiënten met predialyse SBP *160

mmHg tijdens behandeling

(bloeddruk zal worden gemeten voor en elke 15 minuten na de start van de

dialyse tijdens de behandeling; tijdens 3 opeenvolgende behandelingen met elk

van de dialyse-modaliteiten)

Secundaire uitkomstmaten

Linker ventrikel (LV) kamer berekening en deformatie (longitudinale functie met

speckle tracking) en LV diastolische functie tijdens de behandeling zal worden

verkregen voorafgaand (t-30), en na 30 minuten (t30) en 3 uur dialyse (t180).

Andere eindpunten:

* Hemodynamische metingen: diastolische (DBP) en systolische (SBP) bloeddruk,

polsdruk (SBP-DBP), gemiddelde arteriële druk (MAP), bloeddruk variabiliteit,

hypotensieve episoden tijdens dialyse, aantal patiënten met nadir SBP <90 mmHg.

Veranderingen in bloeddruk (beat-to-beat), hartfrequentie, slagvolume, cardiac

output en totale perifere weerstand tijdens behandeling.

Bloeddruk-variabiliteit. Variabiliteit in hartfrequentie.

* Patiënten tolerantie: een aangepaste versie van de Dialyse Symptomen Index (DSI) zal worden uitgereikt na elke behandelperiode. De Visueel Analoge Schaal Thermische Perceptie (VAS-TP) zal worden afgenomen tijdens, na 1uur en na 3uur dialyse.

* Behandelparameters: aantal sessies met een bereikt (droog) streefgewicht. Relatief bloedvolume (RBV).

* Markers van cardiale schade: biomarker CK-MB (gemiddeld gewicht (MW) 84kD) zal worden bepaald voorafgaand en na 4uur behandeling (op t0 en t240) uit de arteriële lijn (tart).

* Markers van endotheelschade: op t0 en t240 extracellulaire vesikels (EV), sICAM-1 (MW >50 kD) uit de arteriële lijn (tart).

* Markers van darmischemie: op t0 en t240 bacterieel DNA in bloed, oplosbaar CD14 (MW 20-150 kD, piek omstreeks 55 kD), zal worden bepaald in bloedmonsters verkregen uit de arteriële lijn.

* Markers van inflammatie: op t0 en t240 hs-CRP (geschat MW 115kD) en IL6 (MW 23.7 kD) zullen bloedmonsters worden genomen uit de arteriële lijn (tart).

* Speciale biomarkers: op t0 en t240 FGF23 (MW 30 kD), bloedmonsters van de arteriële lijn.

* Overig: oxygenatie tijdens de behandeling: pO2 uit de arteriële lijn op t0 en t240, SaO2 (RBV sensor - patiënten met een centraal veneuze katheter en fistels/grafte zullen apart worden geanalyseerd); tympane meting lichaamstemperatuur op t0 en t240.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Wereldwijd worden meer dan 2 miljoen patiënten behandeld met extracorporele nierfunctievervangende therapie (ERRT). Ondanks het gebruik van hoog doorlaatbare dialysemembranen, die klaring middels diffusie en convectie combineren, blijven de klinische uitkomsten van hemodialyse patiënten slecht. Tijdens postdilutie online hemodiafiltratie (verder benoemd als HDF) is de klaring middels diffusie vergelijkbaar met HD, terwijl de mate van convectie substantieel hoger is. Hierdoor is de klaring van middelgrote afvalstoffen aanmerkelijk verbeterd.

In de afgelopen jaren zijn de resultaten van 4 randomized controlled trials gepubliceerd, waarin hemodialyse (HD) werd vergeleken met HDF. Hoewel de resultaten van deze studies individueel niet conclusief waren, toonde een recente meta-analyse die gebruik heeft gemaakt van de individuele patiënten gegevens een superieure uitkomst voor de patiënten die behandeld waren met HDF (overlevingsvoordeel van 14%). De grootste reductie in mortaliteit werd bereikt bij de patiënten die het hoogste convectievolume behaalden (hoog-volume HDF [HV-HDF] >23 L/1.73 m²/sessie): vermindering in sterfte 22% (95 % CI 2-38), en in cardiovasculaire sterfte 31% (95 % CI 0-53).

Het is onduidelijk waarom de overleving bij behandeling met HDF beter is, en waarom hoog-volume HDF is geassocieerd met een nog meer verbeterde overleving. Effecten op zowel de korte- als op de lange termijn zouden hiervoor verantwoordelijk kunnen zijn. Met betrekking tot de korte termijn zou de verwijdering van middelgrote uremische retentieproducten en het betere bio-incompatibiliteit (BI) profiel een rol kunnen spelen. Toegenomen verwijdering van het middelgrote FGF23 zou de acute fase reactie tijdens dialyse kunnen verminderen, hetgeen wordt beschouwd als een hoofdaspect van HD geïnduceerde BI.

Aanvullend zou behandeling met HDF kunnen leiden tot minder hypotensie tijdens dialyse (intradialytische hypotensie, IDH) en minder weefselschade.

Pathofysiologisch gezien is IDH afhankelijk van een verminderd circulerend bloedvolume en een verminderde compensatoire reactie op hypovolemie. IDH vindt plaats bij 20-30% van de dialysebehandelingen. Omdat bij dialysepatienten de microcirculatie vaak gestoord is, leidt een bloeddrukverandering waarschijnlijk nog eerder tot abnormale perfusie van vitale organen, waardoor structuur en functie aangetast kunnen worden.

Dialyse-geassocieerde cardiomyopathie wordt beschouwd als een model voor herhaalde orgaan ischemie-reperfusie schade. Dit komt bovenop de al aanwezige cardiale veranderingen bij veel patiënten met een chronische nierziekte.

Hemodialyse kan een vermindering van cardiale perfusie en weefselschade veroorzaken. Hoewel cardiale MRI als de gouden standaard voor linker ventrikel (LV) metingen wordt beschouwd, kunnen metingen tijdens dialyse alleen worden verkregen van stabiele patiënten. Echocardiografie daarentegen kan eenvoudiger bij alle patiënten tijdens dialyse aan het bed (of in de stoel) worden uitgevoerd. Bij speckle tracking echocardiografie kunnen subtiele veranderingen in met name diastolische hartfunctie worden onderzocht tijdens de dialysebehandeling.

Andere belangrijke aspecten die zouden kunnen bijdragen aan intradialytische hypotensie en verminderd zouden kunnen worden door HDF zijn dialyse geïnduceerde hypoxie en de afgifte van zogenoemde micropartikels of extracellulaire vesikels.

Daarnaast spelen thermische factoren waarschijnlijk een belangrijke rol voor het behoud van hemodynamische stabiliteit tijdens dialyse, aangezien IDH wordt verminderd door HD met koeler dialysaat (C-HD). Naast een vermindering van IDH en IDH gerelateerde symptomen kunnen patiënten echter ook een toegenomen koude sensatie ervaren. Het is momenteel niet goed bekend of en in welke mate het gunstige effect van C-HD en HDF op IDH gepaard gaat met meer patiënten ongemak. Recent Frans onderzoek toonde een betere patiënten tolerantie tijdens HV-HDF vergeleken met S-HD.

Zoals hierboven reeds besproken is het effect op langdurige overleving het meest prominent wanneer hoog-volume HDF wordt toegepast. Theoretisch is hoog-volume HDF ook de aanbevolen behandeling om dialyse geïnduceerde hypotensie te voorkómen en daarom ook om herhaalde, tijdens dialyse opgelopen, weefselschade te verlichten.

Doel van het onderzoek

Deze studie heeft als doel om de kennis betreffende intradialytische hypotensie en hoog-volume HDF te verbeteren en hierdoor bij te dragen aan optimale ERRT voor elke individuele patiënt.

De volgende hypothesen zullen worden getest:

1. De hemodynamische stabiliteit tijdens dialyse wordt beter gehandhaafd tijdens hoog-volume HDF vergeleken met standaard HD, koel dialysaat HD en laag-volume HDF.
2. De diastolische functie van het linker ventrikel blijft meer behouden

tijdens hoog-volume-HDF vergeleken met standaard HD, koel dialysaat HD en laag-volume HDF. Als gevolg van de superieure hemodynamische stabiliteit resulteert hoog-volume-HDF in minder dialyse gerelateerde schade aan het hart, de bloedvaten en de darmen vergeleken met standaard HD, koel dialysaat HD en laag-volume HDF.

3. Het mechanisme van de verbeterde hemodynamische stabiliteit tijdens dialyse met hoog-volume HDF wordt verklaard door een superieure temperatuurbalans en/of bio-incompatibiliteit, klaring van stoffen met een middel-molecuulgewicht of door een combinatie van deze factoren.

4. De hierboven genoemde voordelige effecten van hoog-volume-HDF worden vergezeld door een vermindering van IDH gerelateerde symptomen en niet door een toename in thermische sensaties zoals huiveringen en de vraag naar dekens.

Onderzoeksopzet

Open, prospectief, cross-over, gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen verschillende dialysebehandelingen ondergaan. Er worden steeds hoogdoorlaatbare (high-flux) kunstnieren gebruikt. Standaard behandeling: HD met een dialysaat temperatuur van 36.5 °C. (S-HD) Vergelijken: - HD met een (koele) dialysaat temperatuur van 35.5 °C (C-HD) - HDF met een convectievolume van 15 liter/sessie en een dialysaat temperatuur van 36.5 °C (LV-HDF) - HDF met een convectievolume van >23 liter/sessie en een dialysaat temperatuur van 36.5 °C (HV-HDF) HDF zal worden uitgevoerd in de postdilutie modus met een beoogd convectievolume (substitutievolume + netto UF volume) van 15 liter (LV-HDF) of >23 liter (HV-HDF). Streefwaarde van extracorporele bloedflow 350-400ml/min, en een filtratiefractie (bloedflow/convectieflow) van 25-32%. Run-in fase gedurende 2 weken, behandeling gedurende 1 week met 4 modaliteiten, 1 week wash-out tussen de modaliteiten: per patiënt 10 weken.

Inschatting van belasting en risico

Aangezien geen experimentele behandelingen worden toegepast, worden geen specifieke ongewenste gebeurtenissen verwacht.

Mogelijke ongemakken voor de patiënt:

Tijdens de studie zullen patiënten worden gedialyseerd met verschillende modaliteiten. De belasting en de risico's van het wisselen van modaliteit zijn verwaarloosbaar, mede doordat de dialyseduur en de aanprikprocedure gelijk zijn. Omdat alle modaliteiten behoren tot de standaardzorg, zijn er geen risico's verbonden aan het wisselen van techniek.

Toepassing van dialyse met koeler dialysaat (C-HD) zou koudesensatie en bv rillen kunnen veroorzaken, hetgeen ongebruikelijk is bij LV-HDF ondanks een

dezelfde energietransfer. In theorie kan HV-HDF een nog groter verlies van warmte induceren en hierdoor koude sensaties uitlokken bij de deelnemers.

Aangezien de meting van de hemodynamiek tijdens de dialyse een essentieel onderdeel is van deze studie zal de bloeddruk tijdens de laatste week van elke dialysemodaliteit extra frequent (elke 15min) worden gemeten, dit kan enig ongemak veroorzaken.

Tijdens totaal 4 dialysebehandelingen zal gedurende de dialyse continue (beat-to-beat) non-invasieve bloeddrukmetering middels een cuff om de vinger plaatsvinden hetgeen als hinderlijk zou kunnen worden ervaren door de patiënt.

De speckle tracking echocardiografie meting zal tijdens totaal 4 dialysebehandelingen worden verricht.

Tijdens de studie zullen op totaal 4 dialysedagen bloedmonsters voorafgaand en na elke dialysebehandeling worden afgenomen uit het extracorporele circuit; er is geen extra punctie nodig.

Tijdens de gehele studie zal totaal 203 ml extra bloed worden afgenomen per patiënt. Indien het Hemoglobine gehalte onder de 6.8 mmol/L daalt zal de dosering van de Erythropoietine Receptor Agonist (EPO) worden verhoogd volgens de voorschriften uit dagelijkse klinische praktijk.

Het invullen van de aangepaste versie van de Dialyse Symptomen Index (DSI) na elke behandelperiode (totaal 4x) en de Visueel Analoge Schaal Thermische Perceptie (VAS-TP) tijdens, na 1uur en na 3uur dialyse tijdens elke behandeling kost de patiënt maximaal 1 (VAS-TP) en 5 minuten (DSI) per keer.

Aan de patiënten zal worden gevraagd om voor elke onderzoeks-behandeling een half uur eerder te komen voor een echocardiografie. De overige echocardiografieën vinden tijdens de behandeling plaats en geven mogelijk ongemak door positieverandering.

Mogelijke voordelen voor de patiënt:

Voor zover wij weten zijn rillingen tijdens HV-HDF niet gerapporteerd, ook zijn wij onbekend met dit ongemak in de klinische praktijk. Theoretisch kan HV-HDF de werkzaamheid en kwaliteit van de dialysebehandeling verhogen door verlaging van de incidentie van dialyse geïnduceerde IDH en dus:

- * vermijden van de subjectieve symptomen van lage bloeddruk tijdens dialyse
- * verminderen van de herhaalde orgaanschade door dialyse [en hierdoor, deels bijdragen aan de verbeterde overleving door HV-HDF (bewijs level A1)]
- * het verminderen of zelfs voorkomen van koude door C-HD
- * het bereiken van deze doelstellingen met een standaard dialyseduur (12 uur/week).
- * kennis vergaren over de patiënten perceptie tijdens de behandeling met de

verschillende dialysemodaliteiten.

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)

- behandeling met hemodialyse of hemodiafiltratie 3x per week gedurende minimaal 4uur voor tenminste 2 maanden.
- het vermogen om de studieprocedures te begrijpen
- de bereidheid om informed consent te ontvangen

- spKt/Vureum * 1.2
- behalen van een bloedflow van *360 ml/min en/of convectie volume van >23 Liter per behandeling tijdens de run-in fase
- Recirculatie van bloed bij de dialysetoegang <10%

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- leeftijd <18 jaar
- ernstige incompliance ten aanzien van dialysevoorschriften, met name de frequentie en duur van de dialyse behandeling
- levensverwachting < 3 maanden
- deelname aan een ander klinisch interventie onderzoek

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	29-05-2018
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	hemodialyse
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2020
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
ClinicalTrials.gov	NCT03249532
CCMO	NL61210.029.17

Resultaten

Einddatum onderzoek: 15-02-2021

Datum resultaten gemeld: 26-11-2021

Totaal aantal deelnemers: 45

Datum eerste publicatie onderzoek

26-11-2021