

De pathofysiologische relevantie van ijzer deficiëntie en gerelateerde mitochondriële dysfunctie in hartfalen met behouden ejectiefractie (IRON-HFpEF)

Gepubliceerd: 07-10-2019 Laatste bijgewerkt: 21-12-2024

Onderzoeken of bij hartfalen patiënten met een behouden ejectie fractie en ijzer deficiëntie, intraveneuze behandeling met ijzer,verbetering geeft van diastolische functie van het hart en functie van de skelet spier, door het verbeteren van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54927

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IRON-HFpEF

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

hartfalen met behouden ejectiefractie; diastolisch hartfalen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Vifor Pharmacy

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Diastolisch hartfalen, ijzer, MR spectroscopie, rechter hartkatheterisatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Wiggedruk bij inspanning, gemeten middels rechter hartkatheterisatie

Secundaire uitkomstmaten

1. cardiale en skeletspier PCr/ATP ratio gemeten in rust met ³¹-fosfor MR spectroscopie.
2. PCr/ATP ratio van de skelet spier bij inspanning + PCr recovery na inspanning
3. Veranderingen in systemische mitochondriële functie (oa plasma bepalingen van mitochondriële enzymen/bijproducten zoals acetylcarnitine)
4. Correctie van ijzer voorraden in plasma (oa ferritine en TSAT) en organen (MRI hart en skeletspier)
5. Veiligheid beoordeeld met frequentie SAE's
6. Symptomen (NYHA, vermoeidheidsscore, en quality of life vragenlijsten (KCCQ en EQ5D)
7. Inspanningstolerantie (6 minute walk test en fietsergometrie)
8. Verandering in NTproBNP
9. Verandering in microvasculaire functie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Momenteel is er geen specifieke behandeling voor diastolisch hartfalen. Centraal bij deze aandoening is verstijving/verkamping van het hart. Bij de helft van de hartfalen patiënten (bij zowel hartfalen met verminderde als behouden ejectie fractie) wordt een ijzer deficiëntie geconstateerd. Ijzer heeft naast een belangrijke rol bij de aanmaak van rode bloedlichaampjes ook een belangrijke rol bij mitochondriële en spiercelfunctie. Studies hebben aangetoond dat er bij hartfalen patiënten sprake is van een gestoorde energiehuishouding/mitochondriële functie is van het hart en de skeletspieren. Relaxatie van het hart kost veel energie (vergelijk dit met het oprekken van een springveer), en studies hebben ook aangetoond dat een gestoorde energiehuishouding gerelateerd is aan meer diastolisch dysfunctie van het hart. Eerder studies hebben aangetoond dat bij patiënten met hartfalen met verminderde ejectiefractie en ijzer deficiëntie, het behandelen met intraveneus ijzer verbetering geeft van de klachten en inspanningstolerantie. Vooralsnog is het effect van ijzer suppletie nog niet bekend bij hartfalen met een behouden ejectie fractie.

Doel van het onderzoek

Onderzoeken of bij hartfalen patienten met een behouden ejectie fractie en ijzer deficiëntie, intraveneuze behandeling met ijzer, verbetering geeft van diastolische functie van het hart en functie van de skelet spier, door het verbeteren van mitochondriële functie.

Onderzoeksopzet

Fase II, dubbelblind, gerandomiseerde, placebo-controleerde studie gevolgd door open-label studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Ferric carboxymaltose 500-2000mg intraveneus (afhankelijk van hemoglobine en gewicht) verdeeld over 1 of 2 giften. Met in het tweede deel van de studie een optie tot alsnog/nogmaals 500-2000mg intraveneus indien patient nog steeds ijzer deficiënt is. Gecontroleerd met placebo (NaCL 0.9% intraveneus)

Inschatting van belasting en risico

Door het design waarbij na de RCT een open-label fase is, waarbij er optie is tot cross over, zullen alle proefpersonen een periode behandeling kunnen krijgen met de studie medicatie. Ferric carboxymaltose heeft een gunstig

farmacologisch profiel, met als zeldzame bijwerking een ernstige allergische reactie. De kans op een allergische reactie is in onze studie minimaal aangezien hoog risico patiënten niet kunnen participeren (bv. ernstig asthma of reumatoïde artritis). Het studieprotocol bevat minimaal 5 visites, waarbij bloed en vragenlijsten worden afgenomen. Tevens zal twee maal een rechter hartkatheterisatie (echo begeleid, dus geen stralen belasting) worden verricht en 2x een MRI. Daarnaast zullen er inspanningstesten worden gedaan (looptest, fietsen bij de rechter hartkatheterisatie en beenspier test). Het risico van deelname wordt als laag beschouwd bestaande uit mogelijk lichamelijk ongemak tijdens de rechter hartkatheterisatie, maar laag risico tot ernstige complicaties (zeer laag risico op allergische reactie). Dit weegt ons inziens op tegen het mogelijke voordeel van de patient qua klachten. Na de eerste 4 maanden zal de studie doorgaan in een open-label studie, waar geen invasieve testen meer zullen plaatsvinden.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
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)

1. Diagnose van hartfalen met behouden ejectie fractie
 - a. symptomen van hartfalen (NYHA II of hoger)
 - b. LVEF $\geq 50\%$
 - c. bewijs van linker ventrikel diastolische dysfunctie:
 - PCWP in rust $\geq 15\text{mmHg}$ en/of PCWP tijdens passief been heffen $\geq 20\text{mmHg}$
 - en/of PCWP tijdens inspanning $\geq 25\text{mmHg}$Indien geen rechter hart katheterisatie is verricht:
 - HFpEf score ≥ 6 ; OF
 - diastolische dysfunctie graad 2 of hoger op echocardiogram + NTproBNP $>125\text{ pg/mL}$
- d. geen andere significante cardiale of non-cardiale aandoening die de symptomen verklaard
2. Optimale medicamenteuse therapie
3. Klinisch stabiel
4. ijzer deficient (ferritin $<100\text{pg/L}$ of ferritin $100\text{-}300\text{pg/L}$ entransferrin saturation (TSAT) $<20\%$).
5. Hemoglobine $>9.0\text{ g/dL}$ (5.6 mmol/L)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Geen informed consent
2. Contra indicatie ferric carboxymaltose:
 - a. bekende allergie/overgevoeligheid product; b. actieve infectie; c. condities met verhoogd risico op allergische reacties (ernstig asthma/eczeem; systemische lupus erythematosus, reumatoide arthritis; gebruik van significante immunosuppressiva) muv pt die eerder intraveneus ijzer hebben gehad zonder allergische reactie
3. Recent gebruik of gepland gebruik van ijzer suppletie, erytropoetine of bloedtransfusie
4. Indicatie voor ijzer suppletie volgens Nederlandse richtlijnen.
5. Recente cerebrocardiovasculair event of grote operatie.
6. Niet in staat tot voltooiing studie protocol (oa rechter hartkatheterisatie, 6 minuten looptest)

7. Indicatie voor ijzer suppletie (anders dan hartfalen)

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	06-08-2020
Aantal proefpersonen:	45
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	PeriCam/PeriLont microvasculaire evaluatie
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ferinject
Generieke naam:	ijzer(III)carboxymaltose
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2019
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2021
Soort:	Amendement

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	EUCTR2019-003461-17-NL
CCMO	NL71272.029.19