

Multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek met parallelle groepen om de effectiviteit, veiligheid en verdraagzaamheid van tezosentan te beoordelen in patiënten met pre-operative pulmonale hypertensie, als gevolg van een linkerhartkwaal, die hartchirurgie ondergaan.

Gepubliceerd: 26-03-2007 Laatste bijgewerkt: 08-05-2024

Primair doel van de studie is om, bij patiënten die hartchirurgie met gebruik van CPB ondergaan, aan te tonen dat tezosentan de incidentie van klinisch relevant rechter ventrikel falen vermindert, wat resulteert in een moeilijke afkoppeling van de...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON31244

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Tezosentan bij pre-operatieve PH in cardiale chirurgie.

Aandoening

- Overige aandoening

- Falen van de hartfunctie
- Hart therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

hartchirurgie bij pulmonale hypertensie

Aandoening

pulmonale hypertensie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Actelion Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Actelion Pharmaceuticals Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cardiale chirurgie, Placebo-gecontroleerd, Pulmonale Hypertensie, Tezosentan

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel van de patiënten met klinisch relevant rechter ventrikel falen tijdens het afkoppelen van de hartlongmachine gedefinieerd als de afwezigheid van of een significante vermindering van de beweging van de rechter ventrikel via directe visuele inspectie peri-operatief en/of ernstige vermindering van de rechter ventrikel fractie area change ($> 20\%$) gemeten via 2-D echocardiografie, waarbij tevens het volgende noodzakelijk is: het gebruik van 2 of meer inotropica/vasopressoren of 2 met een hoge dosering, terug aansluiten aan de CPB, het gebruik van rescue therapie voor hoge PAP, het gebruik van een ventriculair assist device of een fatale uitkomst (alle oorzaken, tot 24 uur na start van het afkoppelen).

Definitie van hoge dosering vasopressor/inotropic medicatie:

- Dopamine > 5 µg/kg/min
- Dobutamine > 5µg/kg/min
- Noradrenaline > 0.05 µg/kg/min
- Adrenaline > 0.05 µg/kg/min
- Milrinone bolus >= 50 µg/kg, and > 0.5 µg/kg/min
- Fenylefrine > 2.5 µg/kg/min
- Isoproterenol > 0.01 µg/min
- Vasopressine met een cumulatieve dosis van > 10 units
- Levosimendan > 0.2 µg/kg/min

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Deel van de patiënten met een belangrijke klinische gebeurtenis binnen 28

dagen na start van de studie medicatie:

o overlijden; of

o belangrijke cardiovasculaire gebeurtenis*; of

o infecties die de opnameduur in het ziekenhuis verlengen of waarvoor

her-opname nodig is; of

o nieuw opgetreden nierfalen waarvoor niervervangende behandeling nodig is.

* Belangrijke cardiovasculaire events: acuut pulmonaal oedeem, myocard infarct, beroerte, ventriculaire arrhythmie waarvoor cardioversie nodig is, cardiogene shock of een hartstilstand.

- Tijd tot het afkoppelen van de cardio pulmonale bypass (gedefinieerd als de

tijd vanaf het verwijderen van de cross-clamp tot het succesvol afkoppelen van de CPB).

- Tijd vanaf het einde van de CPB tot aan het ontslag van de intensive care unit.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten die cardiale chirurgie ondergaan waarbij gebruik wordt gemaakt van een Cardio Pulmonale Bypass (CPB/hartlongmachine) kunnen hoge pulmonale drukken ontwikkelen die kunnen leiden tot rechter ventrikel falen (RVF). RVF wordt geassocieerd met verhoogde post-operatieve mortaliteit en morbiditeit.

Patiënten met pre-operatieve pulmonale hypertensie hebben zelfs een groter risico op post-operatieve complicaties.

Het afkoppelen van de CPB is een belangrijke gebeurtenis na de cardiale chirurgie. Het endotheline (ET) systeem wordt geactiveerd tijdens CPB in patiënten die cardiale chirurgie ondergaan. Verhoogde ET-1 waarden tijdens en na CPB zijn gerelateerd aan pulmonale en systemische vasoconstrictie, wat resulteert in verhoogde drukken in de pulmonale arterieën, verhoogde vasculaire weerstand en verminderde contractiliteit van het hart.

Tezosentan is een nieuwe, potente, competitieve ET-1 receptor antagonist (ERA).

Pulmonale hypertensie is een belangrijke factor die bijdraagt aan de complicaties van cardiale chirurgie, inclusief klinisch relevant RVF.

Behandeling met een ERA heeft aangetoond dat de pulmonale vasculaire weerstand verlaagd wordt, de RVF verbetert, er een vermindering is van de incidentie van post-bypass pulmonaal hypertensieve crises en dat het de pulmonale werking en oxygenatie verbeterd. Mogelijk zou daarom behandeling met een ERA preventief zijn voor klinisch relevant RVF wat wordt geassocieerd met CPB geïnduceerde pulmonale hypertensie.

Tezosentan is een intraveneuze ERA en zou daarom geschikt kunnen zijn in acute situaties zoals klinisch relevant RVF geassocieerd met pulmonale hypertensie tijdens cardiale chirurgie.

Doel van het onderzoek

Primair doel van de studie is om, bij patiënten die hartchirurgie met gebruik van CPB ondergaan, aan te tonen dat tezosentan de incidentie van klinisch relevant rechter ventrikel falen vermindert, wat resulteert in een moeilijke afkoppeling van de hartlongmachine of het noodzakelijk maakt om de CPB terug aan te sluiten, een ventriculair ondersteunend device te gebruiken of wat leid

tot overlijden.

Onderzoeksopzet

Prospectief, multicentrum, dubbel-blind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, parallelle groepen, phase III, superioriteits studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Intraveneuze toediening van Tezosentan (ACT-050089, Ro 61-0612) als een 1% oplossing in 0,9% NaCl.

Inschatting van belasting en risico

Op screening zullen de volgende metingen worden gedaan: volledig medische keuring en vitale parameters. Bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van tezosentan zijn: hoofdpijn, misselijkheid, overgeven en hypotensie.

De patiënten kunnen last hebben van blauwe plekken en pijn op de plek waar de bloedafnames worden gedaan. Er is geen garantie dat patiënten direct voordeel hebben van dit klinisch onderzoek. Informatie die tijdens de studie verkregen wordt, kan mogelijk bijdragen aan een beter begrip van de ziekte. Buiten een individueel voordeel, kan de kennis die wordt verkregen uit de studie bijdragen aan informatie voor het gebruik van dit medicijn of vergelijkbare medicatie in latere behandelingen van patiënten die cardiale chirurgie ondergaan.

Contactpersonen

Publiek

Actelion Pharmaceuticals

Gewerbstrasse 16
4123, Allschwil
Zwitserland

Wetenschappelijk

Actelion Pharmaceuticals

Gewerbstrasse 16
4123, Allschwil
Zwitserland

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)

- Mannen of vrouwen van 18 jaar of ouder (vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten gesteriliseerd zijn of een betrouwbare vorm van anticonceptie toepassen).;- Patiënten die complexe* hartchirurgie ondergaan bij gebruik van Cardio Pulmonale Bypass (CPB) en die een sPAP > 40 mmHg of mPAP > 30 mmHg hebben (gemeten middels RHC of echocardiografie op screening);Complexe hartchirurgie is gedefinieerd als:
Chirurgie aan twee kleppen
Chirurgie aan één klep plus revascularisatie
Re-operatie van een vroegere klep chirurgie;Of;Patiënten die hartchirurgie ondergaan met gebruik van CPB and die pre-operatieve pulmonale hypertensie hebben als gevolg van linker hart problemen (gemeten middels een RHC of een echografie op screening) gedefinieerd als:
;sPAP > 60 mmHg met mPAP/MAP > 0.5
of
sPAP > 60 mmHg met symptomen van rechter ventrikel dysfunctie ;- Schriftelijke toestemming voorafgaand aan een studie-gerelateerde procedure;MAP = mean arterial pressure; mPAP = mean pulmonary arterial pressure; sPAP = systolic pulmonary arterial pressure; RHC = right heart catheterization.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Systolische bloeddruk van < 100 mmHg (zittend gemeten bij opname)
- Significante chronische longaandoening die mogelijk interfereert met de juiste interpretatie van de studie resultaten (b.v. ernstige chronische obstructief longlijden)
- Spoed operatie
- Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven
- Gebruik van een ander onderzoeksmiddel binnen 28 dagen voorafgaand aan randomisatie

- Complexe congenitale hartafwijking
- Een ernstige bijkomende aandoening met een beperkte levensverwachting (< 6 maanden)
- Deelname aan een device studie die mogelijk de uitkomst van de studie beïnvloed
- Pre-operatief gebruik van een ballonpomp
- Pre-operatief gebruik van intotropen/vasopressoren
- Pre-operatieve behandeling van de pulmonale arteriele hypertensie (PAH)
- Bekende overgevoeligheid voor tezosentan of middelen in dezelfde klasse, of van hun bijproducten
- Ernstige leverfunctie stoornis

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Veletri
Generieke naam:	Tezosentan

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	26-03-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Afgewezen	
Datum:	24-04-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2006-002907-15-NL
CCMO	NL16433.100.07