

Bosentan bij inspanningsgebonden pulmonale arteriële hypertensie in congenitale hartaandoeningen

Gepubliceerd: 20-03-2013 Laatste bijgewerkt: 25-04-2024

Het identificeren van patiënten met inspanningsgebonden PAH. Het analyseren van veranderingen in de pulmonale arteriële drukken tijdens maximale inspanning in patiënten met inspanningsgebonden PAH voor en na behandeling met bosentan, in vergelijking...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40031

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BICYCLE trial

Aandoening

- Hartaandoeningen, congenitaal
- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

Inspanningsgebonden pulmonale arteriële hypertensie, verhoogde longdruk bij inspanning

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ICIN-KNAW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Congenitale hartaandoeningen, Inspanningscapaciteit, Pulmonale arteriële hypertensie, Uithoudingsvermogen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Verandering in mean pulmonary arterial pressure (mPAP) tijdens piek inspanning

o gemeten met behulp van transthoracale echocardiografie na 3 en 6 maanden

followup: $mPAP = 0.6 \times \text{systolische PAP}$.

o piek inspanning is gedefinieerd als 80% van de maximaal berekende hartslag:

$\text{piek inspanning} = 0.8 \times (220 - \text{leeftijd})$

Secundaire uitkomstmaten

- Cardiopulmonale inspanningscapaciteit (vb. peak VO_2 , VE/VCO_2 ratio, O_2 pulse)

- Pulmonale hemodynamische variabelen (vb. systolic pulmonary arterial

pressure, pulmonary vascular resistance, pressure-flow relaties tijdens

inspanning, gemeten met echocardiografie)

- Rechterventrikel functie (vb. TAPSE, TEI index, TDI-S, rechterventrikel

dimensies)

- Laboratorium parameters (vb. NT-pro BNP, troponin T)

- NYHA klasse

- Kwaliteit van leven (gemeten mbv TAAQOL-CHD, SF-36 en Minnesota CHD-HF

vragenlijsten)

- Demografische gegevens (leeftijd, geslacht, burgerlijke staat, werk,

inkomen); gemeten met demografische vragenlijst.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pulmonale arteriële hypertensie (PAH) is een snel progressieve aandoening, welke vaak is geassocieerd met een hoge mortaliteit, ondanks medische interventie. Met de beschikbaarheid van effectieve therapie wordt vroege detectie van de ziekte een belangrijk strategisch doel om behandelingsuitkomsten te verbeteren. Echocardiografie tijdens rust is momenteel het standaard screeningsonderzoek voor hoogrisico patiënten. Het wordt echter steeds meer duidelijk dat hemodynamische afwijkingen in rust (en daarbij behorende symptomen) pas late gevolgen zijn van pathobiologische processen die in de distale pulmonale arteriën plaatsvinden. Inspanningsonderzoek zou deze vroege pulmonale vasculaire dysfunctie kunnen ontmaskeren. De definitie, klinische betekenis en het natuurlijk beloop van deze 'inspanningsgebonden PAH' is echter nog onbekend. Op basis van klinische ervaring en literatuur lijkt de prevalentie hiervan geschat te kunnen worden op ~20%. Behandeling met endotheline receptor antagonisten bleek een positieve effect te hebben op de kliniek van patiënten met inspanningsgebonden PAH bij systemische sclerose en primaire pulmonale hypertensie. Of endotheline receptor antagonisten ook de pulmonale drukken omlaag brengen en de klinische uitkomsten verbeteren bij patiënten met inspanningsgebonden PAH bij aangeboren hartafwijkingen is onbekend.

Doel van het onderzoek

Het identificeren van patiënten met inspanningsgebonden PAH. Het analyseren van veranderingen in de pulmonale arteriële drukken tijdens maximale inspanning in patiënten met inspanningsgebonden PAH voor en na behandeling met bosentan, in vergelijking met placebo.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd dubbelblind placebo gecontroleerd onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na randomisatie ontvangt een groep (n=20) 125mg bosentan tweemaal daags gedurende 6 maanden. De andere groep (n=20) ontvangt placebo gedurende 6 maanden.

Inschatting van belasting en risico

Alle onderzoeken, uitgezonderd de bloedafname, zijn niet-invasief en zonder risico. De belasting voor de patiënten bestaat vooral uit de tijd die alle onderzoeken kosten, namelijk: anamnese en lichamelijk onderzoek (15min);

kwaliteit van leven score (15min); demografische vragenlijst (5min); laboratorium onderzoek (electrolyten, creatinine, ureum, albumine, neurohormonen, troponine T) (5min); 12-kanaals electrocardiogram (10min); inspannings echocardiografie (45min); cardiopulmonale inspanningstest (30min). De onderzoeksmedicatie (bosentan) heeft een mogelijk risico op leverschade, waardoor de lever transaminases van de patienten regelmatig gecontroleerd zullen worden met behulp van laboratorium onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
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)

- volwassen (> 18 jaar) en wilsbekwaam
- open of gesloten septum defect (ASD I/II, VSD, AVSD) of open of gesloten systemische naar pulmonale shunt (PDA)
- negatieve zwangerschapstest
- aanwezigheid van inspanningsgebonden pulmonale arteriële hypertensie:
 - * mPAP >34 mmHg bij CO ≤ 10 l/min
 - * mPAP >40 mmHg bij CO ≤ 15 l/min
 - * mPAP >45 mmHg bij CO ≤ 20 l/min
 - * mPAP >50 mmHg bij CO ≤ 30 l/min
- * een PVR (helling druk/stroomsnelheid grafiek) van >2.5 mmHg/l/min tijdens inspanning

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Niet in staat tot geven van informed consent
- Zwangerschap of borstvoeding (een zwangerschapstest wordt aangeboden aan elke vrouw in de vruchtbare leeftijd).
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die sexueel actief zijn en geen betrouwbare anticonceptie gebruiken. Het gebruik van orale anticonceptie pil alleen wordt niet als voldoende betrouwbaar beschouwd.
- Misbruik van verdovende middelen (alcohol, medicijnen, drugs)
- Personen die niet in staat zijn tot het uitvoeren van een cardiopulmonale inspanningstest
- Elke cardiale operatie <6mnd voor de inclusiedatum
- PAH van elke etiologie, anders dan gespecificeerd in de inclusie criteria
- Linker ventrikel ejectie fractie < 30%
- Significant verminderde nierfunctie (GFR < 30 ml/min/1.73m²)
- Matige tot ernstige leverziekte: Child Pugh class B or C
- Verhoogd plasma transaminase level > driemaal de hoogste normaalwaarde
- Arteriële hypotensie (systolische bloeddruk < 85 mmHg)
- Anemie (Hb<10g/L, of < 6.21 mmol/L)
- Significant kleplijden, anders dan tricuspidalis of pulmonalis insufficiëntie
- Chronisch longlijden of een totale longcapaciteit <80% van voorspeld
- Significante pulmonale embolie in de voorgeschiedenis
- Overige relevante infecties (HIV infectie, Hep B/C infectie)
- Niet toegestane medicatie: enig gebruik van medicatie welke hieronder gespecificeerd staan binnen 30 dagen voor de inclusie:
 - o Niet gespecificeerde of andere significante medicatie (glybenclamide of immunosuppressie)
 - o Behandeling voor PAH (endotheline receptor antagonist, PDE-5 remmer, prostanoiden)
 - o Medicatie welke niet samengaat met gebruik van bosentan of het metabolisme hiervan beïnvloedt (CYP2C9, CYP3A4 remmers of inducers) of medicatie die de behandeling met bosentan beïnvloedt volgens de hoofdonderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-06-2013
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tracleer
Generieke naam:	Bosentan
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2013
Soort:	Eerste indiening
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	EUCTR2012-004067-41-NL
CCMO	NL42568.018.12