

Feochromocytoom gerandomiseerd studie met vergelijking adrenoreceptorantagonisten voor preoperatieve therapie

Gepubliceerd: 21-12-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Het primaire doel van het onderzoek is om te bepalen welke van twee frequent gebruikte medicamenten voor preoperatieve voorbereiding de beste intraoperatieve hemodynamische controle verschaft bij patiënten die PCC resectie ondergaan. Secundaire...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Aandoeningen van de bijnier
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41372

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PRESCRIPT

Aandoening

- Aandoeningen van de bijnier
- Endocriene neoplasmata benigne

Synoniemen aandoening

feochromocytoom - gezwel dat stresshormonen (adrenaline en noradrenaline) produceert

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Ipsen Farmaceutica BV (unrestricted grant)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: doxazosine, fenoxymetazoline, feochromocytoom, hemodynamische controle

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van de studie is gedefinieerd als het aantal patiënten dat meer dan drie intraoperatieve episodes van 5 minuten vertoont met een bloeddruk buiten de vooraf gedefinieerde streefwaarden na voorbehandeling met fenoxymetazoline of doxazosine.

Secundaire uitkomstmaten

- o succeskans van doxazosine en fenoxymetazoline op het bereiken van de preoperatieve bloeddruk streefwaarden zonder co-medicatie
- o resolutie van de (paroxysmale) klachten en symptomen
- o noodzaak voor additionele antihypertensiva
- o bijwerkingen van de studiemedicatie
- o duur van preoperatieve periode bij gebruik van studiemedicatie in polikliniek of kliniek
- o verdelingsfrequentie van kiembaanmutaties die met PCC zijn geassocieerd
- o controle van bloeddruk en hartfrequentie a. tijdens operatie b. postoperatief tijdens verblijf op de intensive of medium care (tenminste 24uur)
- aantal episoden met systolische bloeddruk (SBP) > 160 mmHg
- aantal episoden met gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP) < 60 mmHg
- duur (in minuten) van SBP > 160 mmHg
- duur (in minuten) van MAP < 60 mmHg

- aantal episoden met hartfrequentie > 100/min
- duur (in minuten) van hartfrequentie > 100/min
- hoeveelheid en soort vasoactieve agentia toegediend tijdens operatie voor een adequate bloeddrukcontrole
- cumulatieve hoeveelheid en soort intraveneuze vloeistoffen toegediend
- o duur van postoperatief verblijf op intensive/medium care unit
- o duur ziekenhuisopname
- o samengestelde semikwantitatieve score van intra- and postoperatieve hemodynamische controle gebaseerd op de volgende parameters:
 - bloeddruk en hartfrequentie buiten streefgebied
 - noodzaak voor toedienen vasoactieve agentia
 - noodzaak voor toedienen van intraveneuze vloeistoffen
- o bepaling van NT-proBNP concentraties voorafgaand aan PCC resectie
- o postoperatieve hypoglykemie: frequentie en ernst (in mmol/L)
- o perioperatieve mortaliteit (gedefinieerd als overlijden ongeacht de oorzaak optredend tijdens periode vanaf eerste inname studiemedicatie tot 30 dagen na operatie)
- o perioperatieve cardiovasculaire morbiditeit, gedefinieerd als cardiovasculaire gebeurtenissen optredend tijdens periode vanaf eerste inname studiemedicatie tot 30 dagen na operatie. Cardiovasculaire gebeurtenissen zijn: myocardiinfarct, hartritmestoornissen waarvoor medische interventie noodzakelijk is, hartfalen, cerebrovasculair ischemie,

cerebrovasculaire bloeding

o samengesteld eindpunt van perioperatieve mortaliteit en perioperative

cardiovasculair morbiditeit

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het feochromocytoom (PCC) is een zeldzame maar klinisch relevante neuro-endocriene tumor die catecholamines secerneert. PCC is meestal in de bijnier gelokaliseerd, maar kan ook uitgaan van de chroomaffiene cellen in de sympathische ganglia. In dit studieprotocol wordt met PCC een chroomaffiene tumor aangeduid die catecholamines (adrenaline en/of noradrenaline) secerneert en zowel in de bijnier (adrenaal) als extra-adrenaal kan zijn gelokaliseerd.

Epidemiologische gegevens over PCC in Nederland zijn niet beschikbaar.

Gebaseerd op de gegevens uit het PA Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA), vonden wij een incidentie van 117 casus van PCC in het jaar 2007 (ongepubliceerde data).

PCC kan voorkomen als onderdeel van een autosomaal overerfbaar syndroom, veroorzaakt door kiembaanmutaties in the RET proto-oncogen (Multiple Endocriene Neoplasia type 2 syndroom), VHL gen (von Hippel-Lindau ziekte), NF1 gen (Neurofibromatosis type 1), of in een van de genen die coderen voor de subunits van mitochondriaal complex II, zijnde het succinaat dehydrogenase (SDHB, SDHC, SDHD). PCC worden beschouwd als *sporadisch* wanneer de familie anamnese negatief is. Recente studies hebben echter bij een significant aantal patiënten met een sporadisch PCC kiembaanmutaties aangetoond in een van de PCC gevoeligheidsgenen, met mutatiefrequenties variërend van 7.5-14.6% in de bestudeerde populaties. Op grond hiervan wordt bij alle patiënten met een PCC genetisch onderzoek aanbevolen. Recent zijn nieuwe PCC gevoeligheidsgenen beschreven en het is te verwachten dat toekomstig onderzoek nieuwe PCC gevoeligheidsgenen aan het licht zal brengen.

PCC representeert een chirurgisch te genezen vorm van hypertensie. Hypertensie bij patiënten met PCC kan continu of paroxysmaal aanwezig zijn, maar kan bij een minderheid van de patiënten ook ontbreken. PCC is potentieel een levensbedreigende aandoening en gaat gepaard met een hoog risico voor cardiovasculaire complicaties zoals een hartinfarct, hartritmestoornissen, cardiomyopathie, beroerte en longoedeem. Dit klinisch beeld is het gevolg van de ongecontroleerde afgifte van catecholamines door de tumor aan de bloedbaan. Deze afgifte kan worden uitgelokt door stimuli zoals een operatie of algehele anesthesie. Om deze ernstige en potentieel fatale complicaties te vermijden wordt doorgaans preoperatieve behandeling met een alfa-antagonist aanbevolen. In dit verband bestaat de meeste ervaring met fenoxymetamine, een

niet-selectieve en niet-competitieve alfa1- en alfa2-antagonist. Als alternatief wordt ook doxazosine aanbevolen, een selectieve en competitieve alfa1-antagonist. In de literatuur wordt gesuggereerd dat de intraoperatieve bloeddrukcontrole bij voorbehandeling met doxazosine minstens even effectief is als met fenoxymetamine, en dat doxazosine een gunstiger bijwerkingenprofiel heeft. Daarnaast is gesuggereerd dat doxazosine minder aanleiding zou geven tot postoperatieve hypotensie. Ernstige postoperatieve hypotensie noodzaakt tot opname op een intensive care unit, waar volumetherapie en noradrenaline kunnen worden toegediend onder strikte monitoring van de bloeddruk. Onderzoeksgegevens m.b.t. de optimale preoperatieve farmacologische behandeling van patiënten met een PCC zijn schaars en niet-consistent. Alle tot nu toe uitgevoerde onderzoeken zijn retrospectief van opzet en kampen met diverse methodologische tekortkomingen zoals bijvoorbeeld het ontbreken van randomisatie, het gebruiken van historische controles en de afwezigheid van een gestandaardiseerd anesthesieprotocol. Er is tot nu toe nog nooit een prospectieve gerandomiseerde studie verricht waarbij de effecten van fenoxymetamine and doxazosine met elkaar werden vergeleken. De optimale preoperatieve medicamenteuze behandeling is derhalve onbekend. Tijdens een recent internationaal PCC symposium werd dan ook vastgesteld dat er in dit verband geen specifieke aanbevelingen zijn af te geven. Uit een door ons uitgevoerde enquête onder de 8 universitaire medische centra in Nederland bleek dat voor deze indicatie bijna de helft van de ziekenhuizen fenoxymetamine gebruikt en de overige doxazosine. Deze medicamenten worden gewoonlijk gedurende 2-3 weken voorafgaande aan de operatie voorgeschreven. Deze preoperatieve medicamenteuze voorbereiding vindt klinisch of poliklinisch plaats, afhankelijk van patiënt gerelateerde factoren (bijv. ernst klinisch beeld, geografische factoren) en lokale ervaringen. Preoperatieve volumetherapie wordt aanbevolen in alle patiënten met PCC. De rationale hierachter is gebaseerd op het gegeven dat er bij PCC sprake is van een verminderd intravasculair volume, dat wordt hersteld onder invloed van de behandeling met alfa-antagonisten. Zonder toediening van volumetherapie zou ernstige hypotensie kunnen optreden. Op grond hiervan is het gebruikelijk om een zoutrijk dieet aan te bevelen tijdens de behandeling met alfa-antagonisten en direct voorafgaand aan de operatie een zoutinfusie toe te dienen (2 L NaCl 0.9% i.v. in 24 uur).

Verschillende medicamenten, waaronder anesthetica, kunnen een ongecontroleerde catecholamine secretie uitlokken met ernstige hemodynamische instabiliteit tot gevolg. Patiënten worden daarom geadviseerd altijd een document bij zich te dragen waarop alle medicatie staat vermeld die bij PCC is gecontraïndiceerd. Er bestaat geen consensus ten aanzien van het optimale anesthesie management tijdens resectie van een PCC, aangezien er geen gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken over dit onderwerp beschikbaar zijn.

PRESCRIPT is het eerste gerandomiseerde gecontroleerde onderzoek waarbij de effecten van voorbehandeling met fenoxymetamine of doxazosine op de intraoperatieve hemodynamiek worden vergeleken in een groep patiënten met PCC. PRESCRIPT verschaft bovendien een unieke gelegenheid om prospectief gegevens te verzamelen met gedetailleerde informatie over onderwerpen zoals presenterende klachten en verschijnselen, perioperatieve uitkomsten en de resultaten van

biochemisch, beeldvormend en genetisch onderzoek in een relatief grote groep patiënten met PCC. De resultaten van deze studie zullen naar verwachting een directe invloed hebben op nationale en internationale richtlijnen met betrekking tot de perioperatieve zorg van patiënten met PCC.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het onderzoek is om te bepalen welke van twee frequent gebruikte medicamenten voor preoperatieve voorbereiding de beste intraoperatieve hemodynamische controle verschaft bij patiënten die PCC resectie ondergaan.

Secundaire doelstellingen van het onderzoek zijn:

- o identificeren van andere determinanten van intraoperatieve hemodynamische controle. Potentiële determinanten zijn: geslacht of leeftijd van de patiënt, klinische setting van preoperatieve management (d.w.z. poliklinisch of klinisch), preoperatieve concentraties van catecholamines or N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP), PCC grootte, sporadisch of erfelijk PCC
- o prospectief beschrijven van klachten en verschijnselen PCC in een groot cohort van patiënten. NB: tot op heden zijn klachten en verschijnselen alleen retrospectief beschreven
- o prospectief beschrijven van de resultaten van verschillende diagnostische technieken
- o prospectief bepalen van de verdeling tussen sporadisch en erfelijk PCC in een groot Nederlands cohort patiënten
- o aanleggen van een biobank met bloed- en weefselmonsters ten behoeve van toekomstig onderzoek naar PCC

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd gecontroleerd niet-geblindeerd onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Niet van toepassing

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers worden niet blootgesteld aan extra risico's, omdat in PRESCRIPT eigenlijk alleen de werkzaamheid van twee frequent voorgeschreven alfa-antagonisten met elkaar wordt vergeleken. Met uitzondering van een aantal extra metingen, wijken de diagnostische evaluatie en het klinische management niet af van de huidige klinische praktijk.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
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)

- o leeftijd > 18 jaar
- o diagnose van benign PCC (adrenaal or extra-adrenaal, sporadisch or hereditair)
 - verhoogde plasma en/of urine (nor)metanefrines
 - localizatie van PCC met anatomische (MRI/CT) and functionele beeldvorming (I123-MIBG scintigrafie of 18F-DOPA PET)
- o chirurgische resectie PCC voorgenomen

o grootte PCC op anatomische beeldvorming $\geq$ 1 cm in diameter

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

o leeftijd < 18 jaar

o maligne PCC, d.w.z. de aanwezigheid van lesies op beeldvormend onderzoek die suggestief zijn voor metastasen op afstand

o ernstige hemodynamische instabiliteit voorafgaand aan operatie waarvoor opname op een intensive care noodzakelijk is

o zwangerschap

o onvermogen het onderzoeksprotocol op te volgen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 11-01-2012

Aantal proefpersonen: 134

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: cardura

Generieke naam: doxazosine

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: dibenzyran

Generieke naam: fenoxymetazamine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2010-022417-25-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01379898
CCMO	NL33608.042.10