

Fosfolamban gerelateerde cardiomyopathie studie - interventie (i-PHORECAST)

Gepubliceerd: 18-11-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Het primaire doel is om aan te tonen dat eplerenone behandeling de progressie van de ziekte vertraagt in presymptomatische PLN R14del dragers

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41504

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

i-PHORECAST

Aandoening

- Overige aandoening
- Myocardaandoeningen

Synoniemen aandoening

Fosfolamban gerelateerde Cardiomyopathie; Fosfolamban hartspierziekte

Aandoening

genetische aandoeningen: erfelijke cardiomyopathien (late-onset)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: ZonMW en CVON

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cardiomyopathie, Eplerenone, Fosfolamban

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is een verzameling van tenminste een van de volgende componenten:

- LV einddiastolisch volume, stijging >10%
- LV ejectie fractie, absolute daling >5%
- RV einddiastolisch volume, stijging >10%
- RV ejectie fractie, absolute daling >5%
- late aankleuing, absolute stijging >5%

(al de bovengenoemde parameters worden beoordeeld door MRI)

- QRS voltage, daling >25% (ECG, gemeten in lead I, II en III, in mV)
- het optreden van non-sustained ventriculaire tachycardie (Holter monitoring, inspanningstest)
- symptomen/tekenen van hartfalen en/of aritmien waardoor behandeling nodig volgens inschatting van de behandelende arts en waarschijnlijke onderliggende oorzaak aritmogene cardiomyopathie
- cardiovasculaire dood, inclusief plotse hartdood, waarschijnlijk door aritmogene cardiomyopathie

Secundaire uitkomstmaten

- Diagnose van DCM
- Diagnose van ARVC (volgens de task force criteria)
- Ontwikkelen van globale of regionale dysfunctie en structurele veranderingen (volgens de task force criteria)
- Alle individuele componenten van het primaire eindpunt
- QRS-as op 12-lead ECG
- Conductie intervallen (PR-interval, QRS-duur) op 12-lead ECG en SA-ECG
- STT-segment veranderingen op 12-lead ECG
- Veranderingen in biomarkers
- Optreden van sustained ventriculaire tachycardie of ventriculaire fibrillatie
- Hospitalisatie voor een cardiovasculaire reden

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In Nederland *15% van idiopathische gedilateerde cardiomyopathie (DCM) en *10% van aritmogene rechter ventrikel cardiomyopathie (ARVC) patiënten dragen een specifieke (founder) mutatie in het gen coderend voor Fosfolamban, PLN R14del. Analoog aan andere overerfbare cardiomyopathien is het natuurlijk beloop van de ziekte leeftijd-gerelateerd (*leeftijd-gerelateerde penetrantie*); na een presymptomatische fase van variabele lengte zullen veel PLN R14del-dragers evolueren naar ziekte, waarbij de diagnose van ofwel DCM of ARVC wordt gesteld. PLN is een regelaar van het sarcoplasmatisch reticulum Ca^{2+} -ATPase (SERCA2a) pomp in de hartspier en daarom belangrijk voor het handhaven van de Ca^{2+} homeostase. Het is gebleken dat cardiale fibrose een vroege manifestatie is van deze ziekte. Onze hypothese is dat behandeling van presymptomatische PLN R14del dragers met eplerenone, door zijn mineralocorticoid(aldoesterone)-blokkerende eigenschappen, de ziekte progressie verminderd en de start van deze ziekte kan vertragen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is om aan te tonen dat eplerenone behandeling de progressie

van de ziekte vertraagd in presymptmatische PLN R14del dragers

Onderzoeksopzet

Multicenter, prospectief, gerandomiseerde trial met blinde beoordeling van eindpunten (PROBE design)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Een groep krijgt eenmaal daags een 50 mg tablet eplerenone (de anders groep (controlegroep) krijgt geen interventie). Duur van de behandeling: 3 jaar

Inschatting van belasting en risico

De belasting van de studie is beperkt.

Alle deelnemers worden volgens het standaard patientenzorg protocol opgevolgd en behandeld, inclusief baseline beoordelingen (na identificatie als PLN R14del drager) en jaarlijkse beoordelingen. Deze beoordelingen zijn niet invasief, behalve veneuze bloednames. Daarnaast zullen in het kader van deze studie extra bloednames plaatsvinden aan het begin en aan het einde van de studie.

Voor het doel van deze studie zal de helft van de deelnemers geen studiemedicatie innemen en standaard zorg ontvangen volgende de richtlijnen. De andere helft van de deelnemers worden behandeld met eplerenone.

Eplerenone wordt meestal heel goed getolereerd en heeft minimale nevenwerkingen. De belangrijkste nevenwerking is hyperkaliemie maar in de klinische praktijk treedt dit enkel op bij gelijktijdig gebruik/optreden van andere kaliumsparende medicijnen, bv ACE-remmers en nierfunctiestoornissen. Het risico in de studiepopulatie is erg laag (gezien de exclusiecriteria)

Een aanvullend poli- of huisartsbezoek zal worden georganiseerd om de serum-kaliumwaarde 1 week na start te controleren en zo nodig de dosis aan te passen.

Aan de andere kant is de potentiële voordeel van de studie groot. Als onze hypothese wordt bevestigd dat Eplerenone de ziekteprogressie vertraagd in deze patientengroep zal dit onmiddellijke voordelen hebben voor de proefpersonen. behandeling met Eplerenone kan dan gelijk worden toegepast in alle proefpersonen van deze studie maar ook in andere presymptomatische PLN R14del-mutatie dragers in Nederland en elders.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
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)

PLN R14del mutatie dragers
Leeftijd ≥ 18 en ≤ 65 jaar
New York Heart Association functionele klasse ≤ 1
LV ejectie fractie $\geq .45$ (gemeten met MRI)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Palpaties waarbij behandeling geïndiceerd is (ter beoordeling door behandelend arts)
- Diagnose van DCM. NB: regionale LV wandbewegingstoornissen zijn acceptabel.
- Diagnose van ARVC (volgens de task force criteria)
- Globale of regionale RV dysfunctie en/of structurele veranderingen (volgens de task force criterion 1).

- Ventriculaire premature complexen >2500 tijdens 24uurs Holter-monitoring
 - Non-sustained ventriculaire tachycardie tijdens Holter-monitoring of inspannings-test
 - Voorgeschiedenis van sustained ventriculaire tachycardie of ventriculaire fibrillatie
 - Hypertensie waarbij nood aan antihypertensieve medicatie, of wanneer dit verwacht wordt de komende 3 jaar
 - Bewijs van ischemische hart ziekte
 - Behandeling met cardioactieve medicatie
 - Hyperkaliemie (serum kalium >5.0 mmol/l)
 - Ernstige nierfunctiestoornissen (eGFR <30 ml/min/1.73m²)
 - Ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh klasse C)
 - Vrouwen die momenteel zwanger zijn of een recente zwangerschap vermelden (laatste 60 dagen) of plannen om zwanger te worden
 - Gebruik van CYP3A4-inhibitoren (b.v. itroconazol, ketoconazol, nelfinavir, claritromycin)
 - NSAIDs gebruik
 - Gebruik van kalium-verhogende middelen
 - Bekende intolerantie of contraindicatie voor aldosterone antagonisten
 - Deelname aan andere medicatie of device trial waarin de laatste dosis van het medicament tijdens de laatste 30 dagen plaatsvond
 - Proefpersonen zonder mogelijkheid of onwillend geschreven informed consent te geven
- NB: Aanwezigheid van late gadolinium aankleuring op MRI is niet een exclusie criterium

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	13-05-2014
Aantal proefpersonen:	150
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Inspra
Generieke naam:	Eperenone
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2017
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	EUCTR2013-001067-23-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01857856
CCMO	NL43771.042.13