

# De klinische effectiviteit en subklinische effecten op de vaatstijfheid van bosentan therapie toegevoegd aan de standaard behandeling bij patiënten met systemische sclerose met digitale ulcera.

Gepubliceerd: 13-04-2015 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Onderzoeken of bosentan toegevoegd aan de standaard behandeling de arteriële vaatstijfheid na 3 maanden, gemeten als de polsgolfsnelheid van de middelgrote en grote arteriën gecorrigeerd voor de bloeddruk, verbetert bij patiënten met SSc met...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt       |
| <b>Type aandoening</b>      | Auto-immuunziekten    |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON45095

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

CEASE STIFFNESS

### Aandoening

- Auto-immuunziekten

### Synoniemen aandoening

sclerodermie, Systemische sclerose

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Universitair Medisch Centrum Groningen

**Overige ondersteuning:** Actelion Nederland, Actelion Pharmaceuticals

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Bosentan, Digitale ulcera, Systemische sclerose, Vaatstijfheid

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Gemiddelde van rechter en linker carotis-femoraal arteriële (aorta) polsgolf snelheid (PWV).

### Secundaire uitkomstmaten

- \* Rechter en linker carotis-brachialis en carotis-radialis arteriële PWV (cbPWV en crPWV)
- \* Lokale PWV van de rechter en linker radialis (rPWV), brachialis (bPWV), femoralis (fPWV) en de carotis arterie (cPWV).
- \* Gemiddelde intima media dikte (IMT) van de rechter en linker radialis, brachialis, femoralis and carotis arterie.
- \* Nagelriem capillairmicroscopie en afgeleide indexen: microangiopathie evolutie score (MES), "Capillaroscopic Skin Ulcer Risk Index" (CSURI) en prognostische index voor digitale afwijkingen (PILD)
- \* Blood flow in de handen en in verschillende regio's van de handen ("region of interest" (ROI) 1, ROI 2 and ROI 3), gemeten door "Laser Doppler Perfusion Imaging" (LDPI) bij een gestandaardiseerde temperatuur.
- \* Huid auto fluorescentie
- \* Gemiddeld aantal van nieuwe DUs en de tijd die het duurt voor deze genezen is

- \* Urine albumine/creatinine ratio (ACR)
- \* Plasma NT-proBNP en urinezuur
- \* Serum levels van matrix metalloproteinasen (MMP 3 en MMP 9), en "tissue inhibitors of metalloproteinasen" (TIMP)
- \* Systolische, diastolische, en gemiddelde arteriële bloeddruk van de a. brachialis
- \* "Modified Rodnan Skin Score" (mRSS)
- \* Sclerodermie Vragenlijst Dagelijks Functioneren, EuroQol EQ-5D en SF-36

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Digitale ischemie is een groot probleem bij patiënten met het fenomeen van Raynaud (RP), vooral bij patiënten met een onderliggende bindweefsel aandoening zoals systemische sclerose (SSc). SSc wordt gekenmerkt door microvasculaire afwijkingen, welke bekeken kunnen worden met de nagelriem capillairmicroscopie (NCM) waarmee het patroon van de capillairen beoordeeld kan worden. Het lijkt echter dat de vasculaire schade zich niet alleen beperkt tot de capillairen, maar ook voorkomt meer proximaal in de hand en onderarm arteriën. Dit kan niet alleen worden weergegeven door structurele afwijkingen, zoals vernauwingen, maar ook door verslechtering van arteriële functie. Het best gekarakteriseerd in RP is het voorkomen van vasospasmen na een koude stimulus. Er is echter gebleken dat er ook verstijving van de arteriën ontstaat, wat mogelijk de digitale ischemie en andere vasculaire complicaties in SSc in negatieve zin beïnvloed. Gebaseerd op gepubliceerd onderzoek is de hypothese opgesteld is dat het middel bosentan via verschillende routes de vaatstijfheid kan verbeteren en daarmee het aantal en de ernst van digitale ulcera vermindert.

### Doel van het onderzoek

Onderzoeken of bosentan toegevoegd aan de standaard behandeling de arteriële vaatstijfheid na 3 maanden, gemeten als de polsgolfsnelheid van de middelgrote en grote arteriën gecorrigeerd voor de bloeddruk, verbetert bij patiënten met SSc met digitale ulcera (DU) in vergelijking met een gezonde controle groep.

### Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd, prospectief, 3-arm parallelgroepen, open label (bosentan in vergelijking met de standaard behandeling en geen behandeling bij gezonde deelnemers), geblinderde eindpunt (PROBE), interventie trial met 40 patiënten en 20 gezonde controles.

### **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Groep 1: standaard behandeling EN bosentan (62,5 mg 2 maal daags, verhoogd naar 125 mg 2 maal daags na één maand, als dit wordt verdragen (n=20) Groep 2: alleen standaard behandeling (n=20) Groep 3: gezonde vrijwilligers, geen behandeling (n=20)

### **Inschatting van belasting en risico**

Bosentan is een geregistreerd product in Nederland. In deze studie zal het gebruikt worden binnen het indicatie gebied en niet in combinatie met andere producten waarvoor het niet geregistreerd is. Hierdoor zijn er geen onbekende risico's en is er geen verhoogd totaal risico. In de groep die alleen de standaard behandeling krijgt, zal de zorg niet verschillen van gebruikelijk. Om het risico te minimaliseren in deze groep zijn er regelmatige bezoeken en labcontroles gepland. Als bosentan bij een patiënt in de SSc controle groep volgens de behandelend arts geïndiceerd is, zal deze patiënt daarmee mogen starten. De studie bestaat uit één screeningsbezoek en drie onderzoeksbezoeken. Tijdens de onderzoeksbezoeken worden de klinische tekenen en symptomen beoordeeld, vaatonderzoek wordt uitgevoerd, bloed wordt afgenomen en er wordt gevraagd om een vragenlijst in te vullen. Dit zal al met al niet langer dan twee uur duren. In totaal zal en drie maal 24cc bloed worden afgenomen, het liefst in combinatie met de gebruikelijke labwaarden. Deze maatregelen maken de risico's aanvaardbaar en de belasting minimaal voor de proefpersonen die meedoen aan de studie.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1  
Groningen 9713GZ  
NL

### **Wetenschappelijk**

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1  
Groningen 9713GZ  
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)

SSc patienten

- \* 18 jaar of ouder
- \* Systemische sclerose volgens de 2013 ACR/EULAR criteria
- \* Fenomeen van Raynaud (RP)
- \* Een voorgeschiedenis van digitale ulcers
- \* Goed te beoordelen polsgolf snelheid (Pulse Wave Velocity)
- \* Getekend informed consent; Gezonde controle groep:
- \* 18 jaar of ouder
- \* Getekende informed consent

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

SSc patiënten:

- \* Overgevoeligheid voor een bestanddeel van de medicatie
- \* Matig tot ernstige leverstoornissen, Child-Pugh class B or C
- \* Baseline waarden van lever aminotransferasen, zoals aspartaat aminotransferasen (AST) en/of alanine aminotransferasen (ALT), groter dan 3 maal de bovengrens van normaal
- \* Gelijktijdig gebruik van cyclosporine A
- \* Zwangerschap
- \* Vrouw waarbij zwangerschap mogelijk is, die geen betrouwbare anticonceptie gebruikt

- \* Significante perifeer vaatlijden als gevolg van atherosclerose of bijvoorbeeld diabetes, dyslipidemie, systemische hypertensie of coagulopathie.;Gezonder controle groep:
- \* Bestaan van comorbiditeiten

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Fase onderzoek:  | 4                       |
| Type:            | Interventie onderzoek   |
| Onderzoeksmodel: | Parallel                |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd          |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd |

**Doel:** Behandeling / therapie

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 25-06-2015            |
| Aantal proefpersonen:   | 60                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Tracleer                                               |
| Generieke naam: | Bosentan                                               |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 13-04-2015                                              |
| Soort:              | Eerste indiening                                        |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |

|                     |                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------|
| Datum:              | 12-04-2016                                              |
| Soort:              | Eerste indiening                                        |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 12-06-2017                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 23-10-2017                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 20-08-2018                                              |
| 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  | EUCTR2014-002796-28-NL |
| CCMO     | NL49919.042.14         |