

De effectiviteit van Diltiazem om coronaire microvasculaire dysfunctie te verbeteren: een gerandomiseerd klinisch onderzoek

Gepubliceerd: 24-07-2019 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512030-15-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het primaire doel van het onderzoek is het effect van diltiazem op de functie van de coronaire microvasculatuur te onderzoeken (...)

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Kransslagaderaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49283

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EDIT-CMD

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen
- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

Coronaire microvasculaire dysfunctie; microvasculaire angina pectoris

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Abbott

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Behandeling, Coronaire Functietest, Coronaire Microvasculaire Dysfunctien, Diltiazem

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De proportie patiënten met een succesvolle behandeling met het onderzoeksmiddel, gedefinieerd als normalisatie van minstens een van de abnormale parameters. Normale IMR is gedefinieerd als een $IMR < 25$, een normale CFR is een $CFR > 2$, een normale acetylcholinetest is er een zonder ECG afwijkingen en zonderaanwijzingen voor spasmen.

Secundaire uitkomstmaten

verandering in de verschillende onderdelen van de coronaire functietest (IMR, CFR, acetylcholine test en absolute coronaire flow)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tot 40% van de patiënten die een coronairangiografie ondergaat vanwege symptomen of tekenen van ischemie blijken geen obstructief coronairlijden te hebben. Ongeveer de helft van deze patiënten heeft klachten vanwege coronaire microvasculaire dysfunctie (CMD). In CMD wordt myocardischemie veroorzaakt door een afwijking in de endotheelafhankelijke en/of endotheelonafhankelijke vasoreactiviteit. Dit leidt ertoe dat de coronaire microvasculatuur niet goed ontspant danwel spastisch reageert. Recent gepubliceerde diagnostische criteria voor CMD stellen dat de diagnose pas compleet is als een afwijkende coronaire flow reserve (CFR), index van microvasculaire weerstand (IMR) of microvasculair spasme is aangetoond. Een invasieve coronaire reactiviteitstest is het enige onderzoek dat al deze gegevens kan geven en wordt dan ook gezien als de gouden standaard voor het stellen van de definitieve diagnose.

Patiënten met CMD hebben vaak recidiverende episodes van pijn op de borst leidend tot frequente bezoeken aan de spoedeisende hulp en ziekenhuisopnames met de daarbij behorende zorgkosten. Bovendien is CMD geassocieerd met een verminderde cardiovasculaire prognose. Het is derhalve essentieel om een adequate behandeling te starten. Huidige behandelingen zijn gebaseerd op enkele kleinere onderzoeken die veelal niet placebogecontroleerd zijn. Op basis van de eigenschappen van diltiazem, eerdere studies en onze klinisch ervaring denken we dat diltiazem, een calciumkanaalremmer, de coronaire functie kan verbeteren in patiënten met CMD.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512030-15-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het primaire doel van het onderzoek is het effect van diltiazem op de functie van de coronaire microvasculatuur te onderzoeken (middels een coronaire functietest) bij symptomatische patiënten met CMD.

Onderzoeksopzet

Dit is een klinische multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde studie. Patiënten met chronische angina pectoris in de afwezigheid van obstructief coronairlijden die een coronaire functietest ondergaan komen in aanmerking en worden benaderd. Na een getekend informed consent zal er een screeningsvisite plaatsvinden. Na de screeningsvisite wordt de coronaire functietest binnen 4 weken gepland. Bij dit onderzoek wordt de coronary flow reserve (CFR), index of microcirculatory resistance (IMR) en reactie op acetylcholine onderzocht. Wanneer een van deze uitkomsten afwijkend is (CFR $\leq$ 2.0, an IMR $\geq$ 25 en/of abnormale acetylcholinetest) is de patiënt geschikt voor verdere deelname en zal er gerandomiseerd worden naar een behandeling met ofwel diltiazem ofwel placebo gedurende 6 weken. Na 6 weken wordt de coronaire functietest herhaald en wordt de behandeling gestaakt. 1 en 5 jaar later vindt er nog follow-up plaats met betrekking tot cardiovasculaire uitkomsten.

Wanneer de coronaire functietest bij baseline geen afwijkingen toont worden patiënten gevraagd deel te nemen aan de registratie-arm van het onderzoek. Zij ontvangen geen behandeling met het onderzoeksmedicijn. 1 en 5 jaar later vindt er nog follow-up plaats met betrekking tot cardiovasculaire uitkomsten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

een 6-weekse behandeling met diltiazem 120-360 mg of placebo op een dubbelblinde manier. Elke twee weken zal geprobeerd worden de dosering te verhogen (120 - 240 - 360 mg per dag) indien de patient de dosis tolereert (op basis van klachten, bloeddruk en

hartfrequentie).

Inschatting van belasting en risico

De uitgebreide ervaring met diltiazem en het gunstige bijwerkingenprofiel in combinatie met de korte behandelduur maken het risico van de behandeling erg laag voor deelnemers. De eerste coronaire functietest is in het kader van de klinische zorg, de tweede geeft wel belasting en risico voor de patiënt. Dit risico is echter beperkt: het aantal ernstige complicaties (dood, myocardinfarct) ligt tussen de 0 en 0.7% in grote registratie-studies. Bovendien is dit het enige onderzoek dat ons gelegenheid biedt om de reactie van diltiazem op de coronaire microvasculaire functie in zijn geheel te onderzoeken.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Groteplein Zuid 10
Nijmegen 6500 HB
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Groteplein Zuid 10
Nijmegen 6500 HB
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)

1. Patienten ouder dan 18.
2. Patienten met chronische angina pectoris, gedefinieerd als minstens 2x per week symptomen van angina pectoris ondanks optimale medicamenteuze behandeling gedurende de afgelopen 3 maanden.
3. Geen tekenen van obstructief coronairlijden, gedocumenteerd binnen 5 jaar* voor inclusie middels:
 - a. Coronairangiografie: patienten met niet-obstructief coronairlijden (<50% stenose) of patienten met een intermediaire stenose (50-70%) met een FFR > 0.8 of iFR > 0.89.
 - b. Coronary computed tomography angiography (CCTA) waarbij geen obstructief coronairlijden wordt gezien
4. Baseline coronaire functietest met minimaal een van de volgende bevindingen:
 - a. CFR ≤ 2.0
 - b. IMR ≥ 25
 - c. Abnormale acetylcholine test gedefinieerd als de aanwezigheid van (herkenbare) angina pectoris, ischemische ECG veranderingen met of zonder epicardiaal spasme.
5. Getekend informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een andere oorzaak van angina pectoris wordt waarschijnlijk geacht door de behandelend arts
2. Actief gebruik van calciumkanaalantagonisten of gebruik van deze medicatie in de afgelopen twee weken voor inclusie of bekende intolerantie voor non-dihydropyridine calciumkanaalantagonisten.
3. Linker ventrikel ejectiefractie < 50%.
4. Recente PCI in de afgelopen 3 maanden.
5. Patienten met een voorgeschiedenis van coronary artery bypass grafting (CABG).
6. Belangrijke chirurgisch ongecorrigeerd congenitale hartafwijkingen, kleproblemen, cardiomyopathie of myocarditis.
7. Belangrijke nierfunctiestoornis (eGFR < 30).
8. Belangrijke leverfunctiestoornis (een voorgeschiedenis van levercirrose of een abnormaal ALAT of ASAT 3x groter dan de bovengrens van normaal).

9. Zwangere vrouwen of vruchtbare vrouwen met een zwangerschapswens binnen 3 maanden.
10. Bestaande niet-cardiale ziekte met een geschatte levensverwachting van < 1 jaar.
11. Contra-indicatie voor een coronaire functietest:
 - a. Contraindicatie of bekende hypersensitiviteit voor adenosine.
 - b. Contraindicatie of bekende hypersensitiviteit voor acetylcholine
 - c. Huidige behandeling met dipyridamol.
12. Contra-indicatie voor de behandeling met calciumkanaalantagonisten: tweede- of derdegraads AV block, sinusknopdysfunctie, bradycardie (< 50 slagen per minuut) en/of een mogelijk gevaarlijke interactie met een ander CYP3A4 substraat op beoordeling van de onderzoeker.
13. Symptomatische hypotensie of een systolische bloeddruk < 100 mmHg tijdens de screeningsvisite bij 2 opeenvolgende metingen.
14. Bekend met een ziekenhuisopname wegens astma en/of gebruik van ≥ 2 types pulmonale medicatie wegens astma en/of ernstig COPD met een FEV1 < 50% van voorspeld.
15. Deelname aan een ander klinisch geneesmiddelenonderzoek binnen de afgelopen maand.
16. Wanneer de patient volgens de onderzoeker niet in staat is om zich te houden aan de afspraken omtrent de studiemedicatie, studieprocedures en/of follow-up OF wanneer de patient niet in staat is om de studie te voltooien volgens de onderzoeker.
17. Wanneer de patient niet in staat is het informed consent te tekenen (bijvoorbeeld door een taalbarrière).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	25-10-2019
Aantal proefpersonen:	107
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Diltiazem HCl Apotex retard MGA 120mg
Generieke naam:	Diltiazemhydrochloride gecontroleerde afgifte
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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
CTIS	CTIS2024-512030-15-00
EudraCT	EUCTR2018-003518-41-NL
CCMO	NL67497.091.19