

Een prospectief onderzoek op meerdere onderzoekslocaties ter identificatie van biomarker signaturen om pulmonale hypertensie (PH) vroegtijdig op te sporen

Gepubliceerd: 04-03-2021 Laatste bijgewerkt: 25-03-2025

Primaire doelen • Identificeren van circulerende micro-RNA biomarkers die verband houden met pulmonale hypertensie in bloedmonsters. • Ontwikkelen van signaturen voor het opsporen van patiënten met een hoog risico op pulmonale hypertensie. Dit om te...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Longvaataandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON55313

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NAPUH0001 / CIPHER

Aandoening

- Longvaataandoeningen

Synoniemen aandoening

Hoge bloeddruk in de longvaten, Pulmonale hypertensie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: Actelion Pharmaceuticals Ltd (in Nederland vertegenwoordigd

door Janssen-Cilag B.V.)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biomarker signaturen, Fase 0, Pulmonale hypertensie, Vroegtijdige Detectie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Identificatie van potentiële micro-RNA biomarker signaturen zou helpen bij de vroege diagnose van PAH. Vooral patiënten met een risico op PAH en CTEPH zullen baat hebben bij een eerdere diagnose, omdat deze patiënten vaak jarenlang symptomen hebben voordat een diagnose wordt gesteld. Uitkomst: verzameling van biomarker monsters op Dag 1.

Tijdschema van het protocol, inclusief duur van de opvolging: keuringsperiode (max. 60 dagen), beoordelingen op 1 dag, aanvullend beoordelingsbezoek (indien nodig) tot 60 dagen na Dag 1.

Secundaire uitkomstmaten

NAP

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Relevantie

PH (5 hoofdgroepen) is een zeldzame pathofysiologische aandoening die formeel wordt gedefinieerd als een gemiddelde pulmonale arteriële druk in rust, waarbij meerdere klinische aandoeningen betrokken kunnen zijn en die tot complicaties kan leiden bij diverse hart- en vaatziekten en longaandoeningen.

Omdat alle vormen van PH pas worden gediagnosticeerd als de ziekte ernstig is, wordt een niet-invasieve test die helpt bij PH-detectie en mogelijk patiënten stratificeert op basis van PH-risico, en daarmee eerdere diagnose en interventie mogelijk maakt, beschouwd als een on vervulde behoefte.

Het voorgestelde onderzoek betreft de eerste fase van het ontwikkelingsplan van

Actelion voor biomarkers. Dit plan is gericht op het karakteriseren van de expressieniveaus van 100-200 (en tot 600) micro-RNA's in serum- of plasmamonsters om micro-RNA biomarkers te identificeren die verband houden met PH.

Wetenschappelijke grondslag voor de onderzoeksopzet
Verhoogde of verlaagde spiegels van diverse circulerende micro-RNA*s blijken verband te houden met klinische fenotypen van PAH en PH (Miao 2018). Toenemend bewijs suggereert dat veel van deze circulerende micro-RNA*s een sleutelrol spelen bij het reguleren van de expressie van genen die betrokken zijn bij de fysiologische en pathologische processen van PH en PAH. Sommige van deze circulerende micro-RNA*s zijn ook voorgesteld als de hoofdregulatoren die meerdere signaalroutes coördineren en reguleren die betrokken zijn bij de pathogenese van PH en die PH-geassocieerde klinische fenotypen bevorderen. Het zou daarom mogelijk zijn om een micro-RNA biomarker signatuur te ontwikkelen voor vroege detectie van PH of onderscheidende subtypes van PH, bijvoorbeeld PAH en CTEPH.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen

- Identificeren van circulerende micro-RNA biomarkers die verband houden met pulmonale hypertensie in bloedmonsters.
- Ontwikkelen van signaturen voor het opsporen van patiënten met een hoog risico op pulmonale hypertensie. Dit om te helpen bij de diagnose van pulmonale hypertensie versus niet-pulmonale hypertensie (vastgesteld met rechter hartkatheterisatie) bij patiënten met atypische kortademigheid.
- Inschatten van de sensitiviteit, specificiteit, en positief en negatief voorspellende waarde van de biomarker signaturen bij het identificeren van patiënten met pulmonale hypertensie. Dit wordt gedaan door de biomarker signaturen te vergelijken met rechter hartkatheterisatie.
- Vergelijken van de sensitiviteit, specificiteit, en positief en negatief voorspellende waarde van de biomarker signaturen met de sensitiviteit, specificiteit, en positief en negatief voorspellende waarde van het trans-thoracale echocardiogram bij patiënten bij wie pulmonale hypertensie werd vastgesteld met rechter hartkatheterisatie.

Secundaire doelstellingen

- Analyseren van de bruikbaarheid van de verschillende biomarkers in diverse groepen van pulmonale hypertensie, in het bijzonder pulmonale arteriële hypertensie, chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie en geïsoleerde pre-capillaire versus post-capillaire pulmonale hypertensie.
- Beoordelen van de bruikbaarheid van de biomarker signaturen bij patiënten met pulmonale hypertensie die PAH-specifieke medicamenteuze behandelingen krijgen (zoals bepaald door hun arts in overeenstemming met de bestaande zorgstandaard) versus patiënten met pulmonale hypertensie die geen medicamenteuze behandeling krijgen, en per behandelingsklasse voor pulmonale

arteriële hypertensie.

Verkennde doelstellingen

- Beoordelen van het onderscheidend vermogen van de biomarker signaturen voor niet-pulmonale hypertensie (gemiddelde pulmonale arteriële druk ≤ 20 mmHg) versus patiënten met $20 \text{ mmHg} < \text{gemiddelde pulmonale arteriële druk} < 25 \text{ mmHg}$ versus patiënten met een gemiddelde pulmonale arteriële druk van $\geq 25 \text{ mmHg}$.
- Beoordelen van de bruikbaarheid van de biomarker signaturen bij patiënten met verschillende subgroepen van pulmonale arteriële hypertensie, inclusief maar niet beperkt tot erfelijke vormen van pulmonale arteriële hypertensie en patiënten met systemische ziekten.
- Beoordelen van de bruikbaarheid van de biomarker signaturen bij patiënten in Functionele Klasse II versus patiënten in Functionele Klasse III/IV.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectief onderzoek op meerdere onderzoekslocaties om biomarker signaturen in het bloed te ontdekken, te ontwerpen en te ontwikkelen voor patiënten met PH.

De onderzoekspopulatie omvat eerder gediagnosticeerde en nieuw gediagnosticeerde patiënten die een rechter hartkatheterisatie hebben ondergaan. Patiënten worden ingedeeld in de volgende subgroepen: eerder gediagnosticeerde niet-PH (rechter hartkatheterisatie binnen 6 maanden), of nieuw gediagnosticeerde niet-PH (rechter hartkatheterisatie binnen 6 weken), of nieuw gediagnosticeerde PH (rechter hartkatheterisatie binnen 6 weken), of eerder gediagnosticeerde PH zonder of met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) behandeling (rechter hartkatheterisatie binnen 18 maanden). Dit zal voldoende monsters opleveren voor het ontdekken van de biomarker signatuur en het valideren van de prestaties. Het aantal deelnemers in elke groep zorgt voor vertegenwoordiging van de hoofdgroepen van PH waarin we het meeste geïnteresseerd zijn, namelijk PAH en chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH).

Op het moment van insluiting in het onderzoek worden bloedmonsters genomen en wordt voor elke deelnemer een trans-thoracaal echocardiogram (TTE) gemaakt. Alle TTE's worden centraal en op een geblindeerde manier afgelezen.

TTE-metingen zullen worden gebruikt om de diagnostische prestaties van de biomarker signatuur(en) te vergelijken met de huidige beste manier voor een niet-invasieve diagnose van PH.

Er zijn in dit protocol geen genetische/genomische testen gepland. Wel worden er bloedmonsters met witte bloedcellen verzameld om toekomstige analyse mogelijk te maken met gebruik van het meest geschikte genomische analyseplatform voor genomisch onderzoek, indien nodig en waar de lokale regelgeving dit toelaat. Deelname aan het genomische onderzoek is optioneel.

Inschatting van belasting en risico

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Graaf Engelbertlaan 75
Breda 4837 DS
NL

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Graaf Engelbertlaan 75
Breda 4837 DS
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. Man of vrouw.
2. Ten minste 18 jaar oud.
3. Heeft in de afgelopen 18 maanden (eerder gediagnosticeerde PH-patiënten) of afgelopen 6 maanden (eerder gediagnosticeerde niet-PH-patiënten) een rechter

hartkatheterisatie ondergaan, of heeft in de afgelopen 6 weken of zal in de komende 6 weken een rechter hartkatheterisatie ondergaan (nieuw gediagnosticeerde patiënten). De resultaten van de rechter hartkatheterisatie (nieuw gediagnosticeerde patiënten) of van de meest recente rechter hartkatheterisatie (eerder gediagnosticeerde patiënten) zullen worden gebruikt om de deelnemer in te delen in een van de categorieën voor de onderzoekspopulatie.

4. Medisch stabiel op basis van lichamelijk onderzoek, medische voorgeschiedenis en vitale functies bij keuring. Eventuele afwijkingen moeten consistent zijn met de onderliggende ziekte in de onderzoekspopulatie. Deze bepaling moet worden vastgelegd in de brondocumenten van de deelnemer en ondertekend worden (met initialen) door de onderzoeker.

5. Moet een formulier voor geïnformeerde toestemming (PIF) ondertekenen (of hun wettelijk aanvaardbare vertegenwoordiger moet deze ondertekenen) om aan te geven dat hij of zij het doel van en de vereiste procedures voor het onderzoek begrijpt en bereid is om deel te nemen aan het onderzoek.

6. Moet toestemming geven (of hun wettelijk aanvaardbare vertegenwoordiger moet deze ondertekenen) als hij of zij ermee instemt om een optioneel (DNA)-monster voor het onderzoek te verstrekken (waar de lokale regelgeving dit toestaat). Weigering om toestemming te geven voor het optionele (DNA)-monster sluit een deelnemer niet uit van deelname aan het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Deelnemers die nierdialyse nodig hebben.
2. Voorgeschiedenis met long- of harttransplantatie (deelnemers met een wachtlijststatus of overweging voor een wachtlijst zijn toegestaan).
3. Ernstige linkerventrikeldisfunctie: linkerventrikelejectiefractie <35%.
4. Voortdurende besmettelijke luchtwegaandoening.
5. Deelnemers die eerder bloedmonsters hebben gegeven voor de analyse van biomarkers in retrospectief onderzoek van Actelion naar biomarkers voor PH.
6. Deelnemers die niet in staat zijn om ten minste 2 buisjes met 10 ml bloed af te laten nemen (d.w.z. één 10 ml plasmabuisje en één 10 ml serum-buisje).
7. Voor nieuw gediagnosticeerde patiënten: behandeling met een PAH-specifiek geneesmiddel voorafgaand aan het verzamelen van de biomarker monsters.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	14-04-2021
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2021
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
ClinicalTrials.gov	NCT04193046
CCMO	NL74376.029.20

Resultaten

Einddatum onderzoek: 14-12-2021

Datum resultaten gemeld: 13-08-2024

Datum eerste publicatie onderzoek

22-12-2022

URL result

URL

Type

int

Naam

M2.2 Samenvatting voor de leek

URL

Internal documents

File