

Behandeling van vasospastische angina met een endotheline receptor antagonist: een proof-of-concept studie

Gepubliceerd: 22-01-2019 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Vaststellen of behandeling met macitentan de frequentie en ernst van angina-klachten vermindert bij patiënten met klinisch gedefinieerde VSA. Bepalen van de bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling met macitentan bij patiënten met VSA.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55720

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

VERA

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

Synoniemen aandoening

vaatkramp van de kransslagader, vasospastische angina pectoris

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Actelion Pharmaceuticals, de studiemedicatie (macitentan en een placebo) worden kosteloos verstrekt door Actelion Pharmaceuticals B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: angina pectoris, Endotheline receptor antagonist, vasospasme

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De ernst van angina pectoris, berekend als:

1. de duur (in minuten) * ernst (op een VAS-schaal 1-10) tijdens de onderzoeksperiode tot 2 weken na het staken van de onderzoeksmedicatie;
2. de frequentie van angina-aanvallen * ernst (op een VAS-schaal van 1-10) tijdens de onderzoeksperiode tot 2 weken na het staken van de onderzoeksmedicatie.

Secundaire uitkomstmaten

effectiviteits-eindpunt:

* Incidentie en ernst van angina pectoris zoals verkregen door de Seattle

Angina-vragenlijst tijdens de onderzoeksperiode tot 2 weken na het stopzetten van de studiemedicatie.

Veiligheids-eindpunten:

* Nadelige veranderingen in fysische, laboratorium- of ECG-parameters tijdens de onderzoeksperiode tot 2 weken na het staken van de studiemedicatie.

* Het optreden van bijwerkingen (dat wil zeggen ziekenhuisopname voor angina-symptomen en / of hartinfarct) gedurende de onderzoeksperiode tot 2 weken na stopzetting van de studiemedicatie.

Alle mogelijke bijwerkingen zullen worden geregistreerd tijdens de

onderzoeksperiode tot 2 weken na stopzetting van de studiemedicatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een aanzienlijk deel van de patiënten met typische angina pectoris heeft geen of slechts geringe obstructieve coronaire hartziekte zoals gediagnosticeerd door een coronaire angiografie (CAG). Dit wordt niet-obstructieve slagaderziekte (NOCAD) genoemd. Vrouwen met NOCAD hebben een verhoogd cardiovasculair risico in vergelijking met vrouwen met een vergelijkbaar CAG-resultaat maar zonder angina pectoris klachten en hebben een slechtere prognose in vergelijking met mannen met NOCAD. Deze bevindingen ondersteunen de klinisch relevante sekseverschillen in de pathofysiologie van CAD. De pathofysiologie van NOCAD is nog niet volledig opgehelderd, maar omvat vasospasme van de epicardiale kransslagaders en verminderde functie van de microcirculatie (microvasculaire disfunctie).

Prinzmetal et al. waren de eersten die deze variant van angina pectoris beschrijven die in rust optrad, was geassocieerd met ST-segment elevatie op het oppervlakte-ECG en werd verlicht door toediening van nitroglycerine. Hun hypothese was dat coronair spasme de oorzaak was van dit syndroom wat later werd bevestigd met behulp van CAG. Een andere oorzaak van myocardiale ischemie bij patiënten met NOCAD, is microvasculaire disfunctie. Coronaire spasmen en microvasculaire disfuncties omvatten een spectrum van macrovasculaire en microvasculaire coronaire aandoeningen gekenmerkt door endotheliale dysfunctie en abnormale vasodilatatoire reserve. Deze vorm van coronaire hartziekte komt met name voor bij vrouwen van middelbare leeftijd, en farmacologische behandelingsopties zijn beperkt in deze patiëntenpopulatie.

Endotheline (ET) -1 is een krachtige vasoconstrictor-peptide geproduceerd door vasculair endotheel dat een belangrijke rol speelt bij cardiovasculaire regulatie. Het wordt steeds duidelijker dat een onbalans tussen ET-1 en stikstofmonoxide, de meest prominente vasodilatator, een kenmerk is van endotheliale disfunctie en belangrijk is voor de progressie van vaatziekten. De productie van ET-1 wordt gestimuleerd in verschillende celtypen onder invloed van cardiovasculaire risicofactoren en tijdens de ontwikkeling van hart- en vaatziekten. ET-1 is aanwezig in menselijke coronaire atherosclerotische plaque. In patiënten met coronaire hartziekte waren de circulerende ET-1 spiegels geassocieerd met de omvang en de ernst van coronaire stenosen. Op basis van deze waarnemingen en de biologische effecten van ET-1, waaronder vasoconstrictie, pro-inflammatoire werking, mitogene en proliferatieve effecten, stimulering van vorming van vrije radicalen en activering van bloedplaatjes, is ET-1 geïmpliceerd als een belangrijke factor in de

ontwikkeling en progressie van vasculaire disfunctie en hart- en vaatziekten. Er is aangetoond dat ET-1-spiegels verhoogd zijn bij patiënten met vasospastische angina. Bovendien zijn ET-1-niveaus geassocieerd met verminderde coronaire vaatverwijdende respons. Bij patiënten met coronaire hartziekte bleek intracoronaire toediening van de endothelinereceptorantagonist (ERA) bosentan coronaire vasodilatatie te induceren. Daarnaast hebben twee case reports (waaronder één van het VU medisch centrum) de gunstige effecten van bosentan bij de behandeling van vasospastische angina gedocumenteerd.

Bosentan is een ERA met affiniteit voor zowel de ETA- als ETB-receptor. Het behandelen van coronair vasospasme of microvasculaire disfunctie is conceptueel nog interessanter met selectieve ETA-receptorblokkers die de ETB-receptor en zijn stroomafwaartse noemer stikstofmonoxide relatief ongehinderd verlaten. In vitro is de nieuwe ERA-macitentan 100x selectiever voor de ETA-receptor dan de ETB-receptor. We veronderstellen dat behandeling met macitentan de frequentie en ernst van angina-klachten vermindert bij patiënten met klinisch gedefinieerde VSA.

Doel van het onderzoek

Vaststellen of behandeling met macitentan de frequentie en ernst van angina-klachten vermindert bij patiënten met klinisch gedefinieerde VSA.
Bepalen van de bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling met macitentan bij patiënten met VSA.

Onderzoeksopzet

Pilot proof-of-concept, multicenter, gerandomiseerde, cross-over studie. De proef is dubbelblind, placebo-gecontroleerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De studie is cross-over placebo gecontroleerd. Patiënten zullen 4 weken lang een placebo en 4 weken lang macitentan nemen naast achtergrond (standaard) medicatie. Tussen deze periode zit een 2 weken durende wash-out periode. Welke volgorde is afhankelijk van de randomisatie.

Inschatting van belasting en risico

Gegevens over medische geschiedenis, risicofactoren, Seattle
Angina-vragenlijst, WHO-status wordt bij baseline en follow-up geregistreerd.
Het aantal kantoorbezoeken is zes keer: bij baseline (Visit1), na 4 weken (bezoek 2), na 8 weken (bezoek 3), na 10 weken (bezoek 4), na 14 weken (bezoek 5), eindig bij 16 weken (bezoek 6). Bezoeken 1, 2, 4, 6 duren elk ongeveer 30-45 minuten: medische geschiedenis, risicofactoren, Seattle
Angina-vragenlijst, WHO-status (15-30 minuten), elektrocardiogram (5 minuten)

en laboratoriumanalyse (10 minuten, 9 ml)). Alle onderzoeken maken deel uit van de reguliere medische zorg volgens internationale richtlijnen en het huidige gestandaardiseerde protocol dat wordt gebruikt in het Academisch Medisch Centrum. Meest voorkomende gemelde bijwerkingen van macitentan zijn nasofaryngitis, faryngitis, influenza, verstopte neus, bronchitis, daling van leukocyten en trombocyten, hoofdpijn, oedeem, vochtretentie, urineweginfectie. De meerderheid van deze reacties is van milde tot matige intensiteit en is behandelbaar met symptoomverlichting. Minder vaak voorkomende bijwerkingen zijn leverfunctiestoornissen, maar de studiemedicatie wordt slechts gedurende 4 weken gegeven. Het gebruik van andere (niet) -cardiale medicatie door de onderzoekspopulatie tijdens deze studie is toegestaan **en wordt geregistreerd.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
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)

- Mannelijk en vrouwelijke patienten vanaf 18 en jonger dan 75 jaar oud;
- Patienten met een hoge frequentie (>3x per week) en duurvan angineuze klachten, verondersteld te worden veroorzaakt door vasospastische angina pectoris;
- Afwezigheid van significant obstructief coronairlijden (gedefinieerd als een stenose van >50% van een coronair) gedocumenteerd middels een hartcatheterisatie;
- Bewijs van myocardiale ischemie of spasme, gedefinieerd als:
 - a) gedocumenteerd dynamisch ECG afwijkingne tijdens een episode van angina pectoris
 - b) gedocumenteerd troponine stijging tijdens angina pectoris
 - c) gedocumenteerd coronairspasme tijdens een invasieve hartcatheterisatie met of zonder acethylcholine provocatietest
- angina pectoris klachten voor ten minste 3 maanden ondanks optimaal anti-angineuze medicatie volgens de behandelend cardioloog

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven en diegenen die een zwangerschap plannen in de periode tot 1 maand na het onderzoek;
 - * Vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken;
 - * Patiënten met een beperkte levensverwachting van minder dan een jaar;
 - * Patiënten die geen schriftelijke geïnformeerde toestemming kunnen geven, of anderszins niet geschikt zijn om te worden opgenomen volgens de onderzoeker. Contra-indicatie voor macitentan
 - * Patiënten met actieve leverziekte of ernstige leverstoornissen met ASAT en / of ALAT > 3x bovengrens van normaal (ULM);
 - * Patiënten met een bekende nierfunctiestoornis (GFR <60 ml / min);
 - * Patiënten met bloedarmoede;
 - * Gebruik van krachtige CYP3A4-inductoren (rifampicine, sint-janskruid, carbamazepine, fenytoïne) vanwege verminderde werkzaamheid van macitentan. Gebruik van krachtige CYP3A4-remmers (itraconazol, ketoconazol, voriconazol, claritromycine, ritonavir, saquinavir).
- quinav

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-11-2019
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Opsumit
Generieke naam:	macitentan
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2020
Soort:	Amendement
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
EudraCT	EUCTR2018-002623-42-NL
CCMO	NL66623.018.18