

# Een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie, naar de effecten van KW-3902 injecteerbare emulsie op tekenen en symptomen van hartfalen, diurese, nierfunctie en de klinische gevolgen bij personen die opgenomen zijn in het ziekenhuis met verslechterende nierfunctie en hartfalen, waarvoor intraveneuze therapie nodig is.

Gepubliceerd: 13-04-2007 Laatste bijgewerkt: 08-05-2024

De doelstellingen van dit onderzoek bestaan uit het evalueren van het effect van KW-3902IV, toegevoegd aan de standaard behandeling, op het aandeel van verslechterend hartfalen en de verslechterende nierfunctie, na start van de behandeling tot en...

|                             |                                            |
|-----------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                            |
| <b>Status</b>               | Werving nog niet gestart                   |
| <b>Type aandoening</b>      | Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                      |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON31013

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

REACH UP

## Aandoening

- Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

### Synoniemen aandoening

hartfalen / hartzwakke

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** NovaCardia, Inc.

**Overige ondersteuning:** NovaCardia;Inc.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** - Combinatietherapie met IV furesomide, - Hartfalen, - Verslechterende nierfunctie

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Het aantal behandelingen dat faalt binnen 30 dagen (waaronder enige van de volgende criteria):

· dood of heropname in het ziekenhuis voor hartfalen of een verslechterende nierfunctie gedurende 30 dagen na de randomisatie

OF

• Verslechterende en/of aanhoudende symptomen en signalen van hartfalen, optredend meer dan 24 uur na aanvang van het onderzoeksgeneesmiddel tot en met dag 7, of het moment van ontslag, afhankelijk welke situatie eerder optreedt, en die één van de volgende interventies vereist:

- opnieuw starten van IV diuretica of een  $\geq 50$  % verhoging van de dagelijkse IV diuretische dosering, of toedienen of verhoging

van de

dosering van orale metolazone of IV chlorothiazide, als

begeleidende

therapie voor lisdiuretica

of

- aanvangen van ultrafiltratie

of

- toediening van een IV inotroop of een verhoging van de dosering

van

dopamine, dobutamine of milrinone, als deze op het moment van

de

randomisatie gebruikt werden

of

- aanvang van mechanische luchtverplaatsing (inclusief BiPAP of

CPAP) of

steun bij de bloedsomloop

OF

- Verslechterende nierstoornis zoals gedefinieerd door een toename van SCr van  $\geq 0,3$  mg/dl, of de aanvang van hemofiltratie of dialyse, vanaf het moment van randomisatie tot en met dag 7 of bij ontslag uit het ziekenhuis, afhankelijk welke situatie eerst plaatsvindt

### **Secundaire uitkomstmaten**

- Aantal dagen, gedurende de 30 dagen na randomisatie, dat de proefpersoon in leven en uit het ziekenhuis is

- Verandering in dyspnoe en in het algemene welzijn, zoals vastgesteld volgens

de Likert schaal 24 en 72 uur na randomisatie

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Deze studie wordt uitgevoerd om na te gaan of toediening van KW-3902IV samen met intraveneuze furesomide bij patiënten met acuut hartfalen en nierinsufficiëntie resulteert in een verbetering van de tekenen en symptomen van hartfalen en nierinsufficiëntie.

Bij patiënten met acuut hartfalen is diurese het therapeutisch doel. Diuretica veroorzaken echter vaak een vicieuze cirkel van verslechterende nierfunctie en verminderend diuretisch effect.

Diuretica zorgen er dus voor dat de nieren meer vocht uitscheiden, maar daardoor stijgen de natriumconcentraties in de nieren, hetgeen resulteert in een verminderd vochtverlies (dit gebeurt automatisch). KW-3902 zorgt er nu voor dat bepaalde receptoren die instaan voor dit mechanisme geblokkeerd worden, waardoor de diuretische werking van de diuretica blijft bestaan en verbetert en de nieren gespaard blijven.

### Doel van het onderzoek

De doelstellingen van dit onderzoek bestaan uit het evalueren van het effect van KW-3902IV, toegevoegd aan de standaard behandeling, op het aandeel van verslechterend hartfalen en de verslechterende nierfunctie, na start van de behandeling tot en met dag 7 of ontslag uit het ziekenhuis, afhankelijk welke situatie eerst plaatsvindt, en op het aandeel van de sterfgevallen of heropname in het ziekenhuis voor hartfalen of voor een verslechterde nierfunctie gedurende meer dan 30 dagen en het in het kader van dit onderzoek inschatten en vergelijken van het gebruik van medische middelen en de directe medische kosten van patiënten die worden behandeld met KW-3902IV vergeleken met placebo.

### Onderzoeksopzet

Multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, parallele groepen, placebo-gecontroleerd

### Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen zullen gerandomiseerd worden in een verhouding van 1:1 voor één van de twee behandelingsschema's. De specifieke doserings- en toedieningsprocedures zijn als

volgt: • KW-3902IV 30 mg eenmaal daags (totale volume 60 ml) • Placebo eenmaal daags (totaal volume 60 ml) Het onderzoeksgeneesmiddel (KW-3902IV of placebo) zal toegediend worden als een 4 uur durend infuus en zal 3 dagen lang óf tot aan het ontslag uit het ziekenhuis, afhankelijk welke situatie eerder optreedt, eenmaal per dag worden toegediend, maar het onderzoeksgeneesmiddel zal minimaal gedurende twee dagen worden toegediend.

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

- Patiënten zijn reeds opgenomen voor hartfalen en krijgen de standaardbehandeling. Indien zij deelnemen aan de studie wordt de standaardbehandeling in combinatie met de studiebehandeling voortgezet.
- Bloednames gebeuren in principe standaard, voor de studie wordt elke morgen een bloedmonster genomen voor analyse in een centraal laboratorium (op dagen 1-7 en dag 14). De screeningwaarden worden bepaald aan de hand van de standaardbloedname bij opname.
- Patiënten worden gevraagd op dag 14, 30 (telefonisch contact) en 60 (telefonisch contact) een vragenlijst in te vullen (duurt maximaal 10 minuten)
- Patiënten worden gevraagd op dag 180 (telefonisch contact) naar hun algemeen gesteldheid
- Patiënten worden dagelijks (dagen 1-7 en dag 14) onderzocht (standaard lichamelijk onderzoek) en 2 vragen over hun kortademigheid en algemeen welzijn worden gesteld om de primaire onderzoeksvariabele te beoordelen.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

NovaCardia, Inc.

12651 High Bluff Drive, Suite 200  
San Diego, CA 92130  
US

### **Wetenschappelijk**

NovaCardia, Inc.

12651 High Bluff Drive, Suite 200  
San Diego, CA 92130  
US

# 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. Vermogen om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven of dat dit door een wettelijk bevoegde vertegenwoordiger gedaan kan worden
2. Man of vrouw van 18 jaar of ouder
3. Kortademigheid in rusttoestand of bij minimale inspanning bij randomisatie
4. Tekenen van vloeistofoverbelaasting bij ten minste één van de volgende punten op het moment van randomisatie:
  - JVP > 10 cm, OF
  - Rhonchi  $\geq$  1/3 van de longvelden, die niet opklaren met hoesten OF
  - $\geq$  2+ perifeer oedeem of presacraal oedeem
5. Geschatte creatinineklaring (CrCl) tussen de 20-60 ml/min. berekend met de Cockcroft-Gaultvergelijking (gecorrigeerd voor lengte bij patiënten met oedeem,  $\geq$  100 kg), gebaseerd op de serum creatinine (SCr) waarde, bepaald binnen ongeveer 6 uur na randomisatie
6. Verslechterende nierfunctie zoals gemanifesteerd door één van de volgende symptomen bij randomisatie:
  - Een toename van SCr van ten minste 25 % en ten minste 0,3 mg/dl vanaf het moment van de initiële opname in het ziekenhuis bij patiënten, opgenomen voor hartfalen, waarvoor IV diuretische behandeling vereist is, OF
  - Een gedocumenteerde toename in SCr gedurende de voorgaande 30 dagen voorafgaande aan randomisatie van ten minste 40 % en van ten minste 0,3 mg/dl bij patiënten, opgenomen voor hartfalen en die IV behandeling nodig hebben (deze patiënten moeten binnen 24 uur na opname gerandomiseerd zijn)
7. Geënticepeerde behoefte aan IV diuretische behandeling voor ten minste 48 uur na aanvang van het onderzoeksgeneesmiddel
8. BNP > 500 pg/ml of NT-pro-BNP > 2000 pg/ml
9. Systolische bloeddruk  $\geq$  90 mmHg bij randomisatie. Proefpersonen met systolische bloeddruk van 85-89 mmHg bij randomisatie mogen meedoen, als hun gebruikelijke systolische bloeddruk metingen consistent binnen 85-89 mmHg liggen en ze klinisch stabiel

zijn.

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

1. Eerdere behandeling met KW-3902
2. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven. Bij vruchtbare vrouwen moet voor inclusie een negatieve urine- of serumzwangerschapstest verkregen worden
3. Elke IV toediening van radiografisch contrast binnen 14 dagen na de randomisatie of elke andere procedure met IV radiografisch contrast gepland tijdens deze ziekenhuisopname.
4. Toediening van IV vaatverwijders binnen 6 uur na randomisatie (met uitsluiting van nitraten, die toegestaan zijn)
5. Serumkalium  $< 3,5$  meq/l ( $3,0-3,4$  mEq/l wordt toegestaan indien parenteraal een kaliumsupplement wordt toegediend)
6. Huidige of geplande therapie voor hartfalen met mechanische circulatie ondersteuning (ballonpomp in aorta, endotracheale intubatie, ventriculair hulpsysteem) of ventilatorische ondersteuning (inclusief BiPAP of CPAP)
7. Huidige of geplande behandeling met ultrafiltratie, hemofiltratie, of dialyse gedurende deze ziekenhuisopname
8. Snel progressief acuut nierfalen, gemanifesteerd door een toename in SCr  $\geq 0,7$  mg/dl in een 24-urige periode
9. Bewijs van acute tubulus necrosis (urinair bezinksel, urinaire natrium uitscheiding, biopsie etc.) of postobstructieve nierziekte of andere exogene oorzaken van acuut nierletsel, die niet met hartfalen of de behandeling daarvan hebben te maken (contrast media, cyclosporine, andere nephrotoxinen)
10. Ernstige pulmonaire ziekte (zoals blijkt door eerdere ziekenhuisopname of door huidige behoefte aan orale steroïdale toediening, huidige behandeling met IV steroïden of een voorgeschiedenis van intubatie voor acute exacerbatie)
11. Significante mitralisstenose of aortaklepziekte
12. Harttransplantatie ondergaan of kandidaat voor harttransplantatie of LVAD chirurgie
13. Grote operatie, van welke aard ook, minder dan twee weken vóór screening (al of niet te maken met het hart)
14. Klinisch bewijs van acuut coronair syndroom in de periode twee weken voor de screening
15. Hgb  $< 8$  g/dl, of actieve bloeding, waarvoor transfusie vereist is
16. Acute myocarditis of hypertrofe obstructie, restrictieve of constrictieve cardiomyopathie. De restrictieve patronen die worden waargenomen op de Doppler vallen niet onder dit criterium.
17. Bekende leverstoornis (totale bilirubine  $> 3$  mg/dl, albumine  $< 2,8$  mg/dl, of verhoogde ammonianiveaus, indien onderzocht)
18. Non-cardiaal longoedeem
19. Temperatuur  $> 38^{\circ}$  C (oraal of equivalent)
20. Sepsis of actieve infectie, waarvoor IV antimicrobiële behandeling nodig is
21. Toediening van een onderzoeksgeneesmiddel of -instrument of deelname aan een andere onderzoek binnen 30 dagen vóór randomisatie
22. Huidige of verwachte therapie met atanazavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole,

ketoconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin of voriconazole

23. Toediening van elk vaatvernauwend of inotropisch geneesmiddel binnen 72 uur na randomisatie (met uitzondering van doorlopende dopamine of dobutamine met doseringen  $\leq 5$  mcg/kg/min. of milrinone met een dosering van  $\leq 0,25$  mcg/kg/min., die zijn toegestaan INDIEN met een stabiele dosering gedurende de voorgaande 24 uur EN op voorwaarde dat er geen afname is geweest in SCr gedurende de afgelopen 24 uur)

24. Onvermogen om de instructies op te volgen of te voldoen aan de studieprocedures

25. Allergie voor sojaolie of eieren

26. Voorgeschiedenis van toevallen (behalve koortsaanvallen)

27. Beroerte in de afgelopen twee jaar

28. Voorgeschiedenis van hersentumor met eender welke oorzaak

29. Hersenchirurgie in de afgelopen twee jaar

30. Encefalitis/meningitis in de afgelopen twee jaar

31. Geschiedenis van open hoofdtrauma

32. Gesloten hoofdletsel met verlies van bewustzijn langer dan 30 minuten in de afgelopen twee jaar

33. Voorgeschiedenis van of het risico op alcohol ontweningsverschijnselen

34. Ziekte van Alzheimer in gevorderd stadium

35. Multiple sclerose in gevorderd stadium

## Onderzoekopzet

### Opzet

|                  |                       |
|------------------|-----------------------|
| Fase onderzoek:  | 3                     |
| Type:            | Interventie onderzoek |
| Onderzoeksmodel: | Parallel              |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd        |
| Blindering:      | Dubbelblind           |
| Controle:        | Placebo               |
| Doel:            | Preventie             |

### Deelname

|                         |                          |
|-------------------------|--------------------------|
| Nederland               |                          |
| Status:                 | Werving nog niet gestart |
| (Verwachte) startdatum: | 01-04-2007               |
| Aantal proefpersonen:   | 4                        |
| Type:                   | Verwachte startdatum     |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                                                                                   |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                                                                                      |
| Merknaam:       | KW-3902IV                                                                                                         |
| Generieke naam: | [3,7-dihydro-1,3-dipropyl-8-(tricyclo[3.3.1.0 <sup>3,7</sup> ]nonyl-1H-purine-2,6-dione]: selectieve adenosine A1 |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 13-04-2007                                              |
| Soort:              | Eerste indiening                                        |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 13-06-2007                                              |
| Soort:              | Eerste indiening                                        |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 06-08-2007                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 20-12-2007                                              |
| 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

EudraCT

CCMO

### ID

EUCTR2006-006843-29-NL

NL16610.042.07