

Een dubbel-blind, placebo-gecontroleerd, multi-centrum acute studie betreffende de klinische effectiviteit van Nesiritide bij patiënten met gedecompenseerd hartfalen.

Gepubliceerd: 10-12-2007 Laatste bijgewerkt: 10-05-2024

De primaire doelstelling van deze studie is de beoordeling of een behandeling met nesiritide de resultaten bij patiënten verbetert (zoals gemeten aan de daling van de samengestelde criteria van heropname voor HF en mortaliteit door alle oorzaken 30...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Falen van de hartfunctie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON31659

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ASCEND-HF

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

Hartfalen, hartzwakte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: de opdrachtgever van het onderzoek (Zie ook B6)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acuut, Effectiviteit, Hartfalen, Nesiritide

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De studie heeft twee coprimaire hypothesen:

- Nesiritide toegediend naast de standaardbehandeling is beter dan placebo toegediend naast de standaardbehandeling voor de vermindering van het samengestelde eindpunt van de heropname voor HF en de mortaliteit door alle oorzaken vanaf de randomisatie tot Dag 30 bij patiënten met ADHF, en
- Nesiritide toegediend naast de standaardbehandeling is beter dan placebo toegediend naast de standaardbehandeling voor de verlichting van dyspnoesymptomen, gemeten door zelfevaluatie op de Likert-schaal 6 of 24 uur na de inzet van de studiemedicatie bij patiënten met ADHF

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelstellingen van deze studie zijn de evaluatie van het effect van de behandeling met nesiritide, vergeleken met placebo, als die stof wordt toegediend naast een standaardbehandeling voor ADHF, in:

- de verbetering van het algemeen welzijn bij de zelfevaluatie 6 of 24 uur na de inzet van de studiemedicatie
- de toename van het aantal dagen overleving en dagen buiten het ziekenhuis vanaf de randomisatie tot Dag 30

- de vermindering van de samengeutelde heropname in het ziekenhuis om cardiovasculaire redenen en cardiovasculaire mortaliteit vanaf de randomisatie tot Dag 30
- het effect op persistent of verslechtering van hartfalen gemeten vanaf randomisatie gedurende de hospitalisatie periode voor hartfalen (amendment INT-1).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hart- en vaatziekten zijn een van de belangrijkste doodsoorzaken in de westerse wereld. Hartfalen is een invaliderende aandoening. De beschikbare geneesmiddelen voor de behandeling van acuut gedecompenseerd hartfalen bestaan onder andere uit diuretica, zuurstof, ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers (ARB*s), bètablokkers, inotropica, digoxine en nitraten. In dit onderzoek wordt onderzocht of Nesiritide een waardevolle bijdrage kan leveren aan de behandeling van acuut gedecompenseerd hartfalen, wanneer het wordt toegevoegd aan de standaard therapie.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van deze studie is de beoordeling of een behandeling met nesiritide de resultaten bij patiënten verbetert (zoals gemeten aan de daling van de samengestelde criteria van heropname voor HF en mortaliteit door alle oorzaken 30 dagen na de randomisatie [Dag 30]) of symptomen van HF (zoals gemeten door zelfevaluatie van de patiënt met de Likert-dyspnoeschaal 6 en 24 uur na het inzetten van het studiegeneesmiddel), vergeleken met placebo, wanneer elk van die stoffen wordt toegediend naast andere standaardtherapieën bij patiënten met ADHF.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, multicentrische studie met parallelle groepen voor de evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van nesiritide toegediend naast de standaardbehandeling en vergeleken met placebo toegediend naast de standaardbehandeling bij patiënten met ADHF. De coprimaire eindpunten zijn: 1) de samengestelde criteria van heropname voor HF en mortaliteit door alle

oorzaken vanaf de randomisatie tot Dag 30 en 2) de zelfevaluatie door de patiënt van de symptomen van dyspnoe 6 of 24 uur na de inzet van de studiemedicatie. Om in aanmerking te komen, moeten de patiënten opgenomen worden met een primaire diagnose van ADHF of ADHF krijgen terwijl ze in het ziekenhuis verblijven om een andere reden. Als voldaan wordt aan alle inclusiecriteria en de exclusiecriteria zijn uitgesloten, worden de patiënten willekeurig toegewezen aan een van de twee behandelingsgroepen, nesiritide of placebo, bepaald per centrum. Ongeveer 7000 patiënten (3500 per behandelingsgroep) zullen worden gerekruteerd voor deze studie.

De studie wordt ingedeeld in een selectiefase, een dubbelblinde behandelingsfase en een opvolgingsfase, inclusief een bezoek op Dag 30 en een telefonisch contact op Dag 180. Er wordt één keer bloed afgenomen voor farmacogenomisch onderzoek (10 ml) bij patiënten die hun individuele schriftelijke instemming geven na voorlichting over dit deel van de studie. De deelname aan het farmacogenomisch onderzoek is optioneel.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met i.v. nesiritide of placebo, toegevoegd aan de standaardbehandeling voor hartfalen. Nesiritide/placebo zal tenminste 24 uur worden toegediend, tot en met een maximum van 168 uur (7 dagen). De periode zal bepaald worden door de onderzoeker.

Inschatting van belasting en risico

Belasting voor de patient: patiënten worden geïnccludeerd tijdens dat ze opgenomen zijn in het ziekenhuis met de diagnose acuut gedecompenseerd hartfalen. Tijdens de opname periode vinden er een aantal metingen plaats, zoals het meten van de vital signs, lichamelijk onderzoek, bloedafnames. Daarnaast wordt de patiënten gevraagd een aantal maal een vragenlijst in te vullen betreffende de mate van dyspnoe, algemeen welbevinden en kwaliteit van leven.

Na ontslag uit het ziekenhuis wordt de patiënt nog 1 maal gevraagd terug te komen voor een bezoek (dag 30 na randomisatie). Op dag 180 vindt er nog een telefoongesprek plaats om de toestand van de patiënt op dat moment na te gaan.

Risico's: Nesiritide werkt door de bloeddruk te verlagen. Bij sommige patiënten wordt de bloeddruk te sterk verlaagd (11 %). De bloeddruk wordt nauwlettend opgevolgd en bij te sterke verlaging, zal de studiearts de dosis van het studiegeneesmiddel verlagen of de toediening ervan helemaal stopzetten.

Een verminderde nierfunctie wordt vaak waargenomen bij hartpatiënten en werd gemeld bij 5 % van de patiënten behandeld met nesiritide. De nierfunctie zal nauwlettend opgevolgd worden tijdens deze studie.

Andere bijwerkingen kunnen zijn hoofdpijn, duizeligheid en misselijkheid.

Minder vaak gemelde bijwerkingen (ten minste 1 % van de patiënten) zijn: trage hartslag, braken, zweten, jeuk of huiduitslag.

Nesiritide werd niet wetenschappelijk onderzocht op het specifieke risico op

overlijden als gevolg van het gebruik. In 7 klinische studies met nesiritide overleed 5.5% van de patiënten gemeten na 30 dagen in de met nesiritide behandelde groep vergeleken met 4.3% in de groep die werd behandeld met andere standaard medicijnen. In 5 klinische studies met nesiritide overleed 21.5% van de patiënten gemeten na 180 dagen in de met nesiritide behandelde groep vergeleken met 20.7% in de groep die werd behandeld met andere medicijnen. Er bestaat momenteel niet genoeg informatie om te weten of er een hoger risico op overlijden bestaat na de behandeling met nesiritide, vergeleken met de behandeling met andere standaardgeneesmiddelen.

De patiënt wordt uitgebreid gescreend vóór randomisatie en wordt gedurende het onderzoek nauwlettend opgevolgd. In het geval van bloeddrukdalingen zijn richtlijnen opgesteld (pag. 37-38 van het protocol).

De risico's bij bloedafname en gebruik van een IV katheter zijn minimaal.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Dr. Paul Janssenweg 150
5026 RH Tilburg
Nederland

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Dr. Paul Janssenweg 150
5026 RH Tilburg
Nederland

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)

- Leeftijd 18 jaar en ouder, mannen en vrouwen
 - Opgenomen met ADHF of gediagnosticeerd met ADHF binnen 48 uur na opname voor een andere indicatie
 - Diagnose van ADHF moet aan het volgende voldoen:
 - Dyspnea in rust of bij minimale activiteit
- EN tenminste 1 van de volgende symptomen:
- Tachypnea met respiratory rate >20 ademhalingen per minuut, OF
 - Long stuwung/oedeem met rhonchi of crepitaties tenminste 1/3 boven longbasis
- EN tenminste 1 van de volgende objectieve metingen:
- Röntgenfoto van de borst met longstuwung/oedeem OF
 - B-type natriuretic peptide ≥ 400 pg/mL of NT-proBNP $\geq 1,000$ pg/mL bij presentatie, OF
 - Pulmonary capillary wedge pressure >20 mmHg, OF
 - Ejectie fractie $<40\%$ gemeten door welke modaliteit ook (echocardiografie, nucleaire test, cardiaal MRI, ventriculaire angiografie) binnen 12 maanden voor randomisatie zonder dat er revascularisatie of een chirurgische ingreep heeft plaatsgevonden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Langer dan 48 uur opgenomen vóór randomisatie
- Grote kans om binnen 24 uur ontslagen te worden
- Hoog risico op hypotensie:
- Baseline SBP <100 mmHg of
- Systolische bloeddruk <110 mmHg met i.v. nitroglycerine of een andere i.v. vasodilator gebruikt op baseline
- Persistente, ongecontroleerde hypertensie (SBP >180 mmHg)
- Een van de volgende cardiovasculaire ziekte parameters:
- Echocardiogram (ECG) met nieuwe ST elevatie >1 mm in 2 opeenvolgende afleidingen
- Acuut coronair syndroom als primaire diagnose
- Coronaire catheterisatie of een andere geplande coronaire interventie gepland binnen 48 uur
- Geschiedenis van cardiale valvulaire stenose, restrictieve cardiomyopathie, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, of pericardiale tamponade
- PCWP $= <20$ mmHg binnen 6 uur voor randomization (alleen indien gemeten)
- Een linker ventriculaire assist device
- Medicatie geschiedenis:
- eerste i.v. toediening van diuretica, vasodilators of inotropica voor HF meer dan 24 uur voor

randomisatie

- Behandeling met levosimendan of milrinone binnen 30 dagen voor randomisatie of verwacht gebruik van deze middelen tijdens de studie
 - Behandeld met i.v. nitroglycerine, i.v. dobutamine <5 mg/kg/min of een andere i.v. vasoactieve medicatie, waarvan de dosering niet stabiel is in de 3 uur voorafgaand aan randomisatie
 - Behandeling met dobutamine ≥ 5 mg/kg/min ten tijde van de randomisatie
 - Eerder gebruik van nesiritide in de afgelopen 30 dagen, of verwacht gebruik van open-label nesiritide tijdens de huidige opname
 - Bekende allergische reactie op nesiritide
 - Laboratorium afwijkingen (indien lab waarden beschikbaar zijn)
 - Troponine waarde >5 keer de bovenwaarde van normaal
 - Creatine kinase - MB (CK-MB) waarden >3 keer de bovenwaarde van normaal
 - BNP of NT-proBNP binnen normaalwaarden (dwz., BNP <100 pg/mL of NT-proBNP <125 pg/mL voor patiënten <75 ; NT proBNP <425 pg/mL voor patiënten ≥ 75)
- Bijkomende ziekten:
- Chronische of intermitterende therapie voor de nieren (hemodialyse, ultrafiltratie of peritoneale dialyse)
 - Significant chronisch of acute long ziekte die kan interfereren met de mogelijkheid om de dyspnea bepalingen te doen
 - Ernstige ziekte waarbij de levensverwachting lager ligt dan 6 maanden
 - Anemie
 - Actieve gastrointestinale bloeding

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-12-2007

Aantal proefpersonen: 75
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Natrecor
Generieke naam: Nesiritide

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-12-2007
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-04-2008
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-07-2008
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

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2007-001670-84-NL

NCT00475852

NL20006.042.07