

Effect van ivabradine versus placebo op de hartfunctie, inspanningscapaciteit en neuro-endocriene activatie bij patiënten met chronisch hartfalen met behouden linkerventrikel ejectiefractie. Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, internationaal en multicentrisch onderzoek van 8 maanden.

Gepubliceerd: 19-03-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

De primaire doelstelling van deze studie bij patiënten met diastolisch hartfalen (HP-PEF) is te bepalen of ivabradine de diastolische functie, de inspanningscapaciteit en de neuroendocriene activatie kan verbeteren tijdens een behandelingsperiode...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41325

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CL2-16257-101

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

diastolisch hartfalen, hartfalen met behouden ejectiefractie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Institut de Recherches Internationales Servier I.R.I.S

Overige ondersteuning: Institut de Recherches Internationales Servier (IRIS)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: hartfalen, HF-PEF, ivabradine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire eindpunten zijn:

- de ratio E/e*, gemeten via echocardiografie,
- de 6 minuten wandeltest,
- het NT-proBNP plasma niveau.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelstellingen zijn de evaluatie van:

- de effecten van ivabradine op de hartfunctie en structurele parameters, de levenskwaliteit, NYHA classificatie, en andere biomarkers mbt hartfalen (inclusief optionele microRNA analyse),
- het veiligheids- en tolerantieprofiel van ivabradine.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hartfalen (HF) komt in de ontwikkelde landen voor bij 1 à 2% van de bevolking,

en dit loopt op tot $\geq 10\%$ bij personen van 70 jaar en ouder. Diastolisch hartfalen of hartfalen met behouden Ejectiefractie (HF-PEF) komt voor bij 50% van de patiënten met HF. Risicofactoren voor HF-PEF zijn leeftijd, vrouwelijk geslacht, diabetes, obesitas, hypertensie en linkerkamer (LV) hypertrofie. De prevalentie van HF-PEF neemt toe wegens de vergrijzing van de bevolking. Geen enkele behandeling heeft tot hiertoe een significante daling van de morbi-mortaliteit kunnen aantonen in deze populatie.

De SHIFT-studie heeft recent aangetoond dat een daling van de hartfrequentie met ivabradine bij patiënten met symptomatisch systolisch HF leidt tot een aanzienlijke verbetering van cardiovasculaire eindpunten: het risico op cardiovasculair overlijden of hospitalisatie wegens achteruitgang van het HF was met 18% gedaald met ivabradine versus placebo.

Een verhoogde hartfrequentie vermindert de diastolische vullingstijd, verhoogt het myocardiale zuurstofverbruik en bemoeilijkt de coronaire perfusie, wat problematisch kan zijn bij patiënten met HF. Een specifiek hartslag verlagend geneesmiddel zoals ivabradine, zonder effect op de myocardcontractiliteit of geleiding, lijkt potentieel interessant bij patiënten met HF en zal in deze *Proof of Concept* studie verder onderzocht worden.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van deze studie bij patiënten met diastolisch hartfalen (HP-PEF) is te bepalen of ivabradine de diastolische functie, de inspanningscapaciteit en de neuroendocriene activatie kan verbeteren tijdens een behandelingsperiode van 8 maanden.

Onderzoeksopzet

Dit is een internationaal, multicentrisch fase II dubbelblind, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd onderzoek met 2 parallelle groepen. Er zijn in totaal 7 studiebezoeken gepland. De totale duur van de studie voor een patiënt is ongeveer 8.5 maanden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten ontvangen als studiemedicatie placebo of ivabradine, samen met hun standaard cardiovasculaire behandeling. De studiemedicatie wordt oraal ingenomen 2 maal per dag tijdens de maaltijd. De dosis kan op elk moment worden aangepast door de onderzoeker, zowel tijdens de geplande studiebezoeken maar ook tussen twee bezoeken in, afhankelijk van de hartslag in rust op het ECG of tekenen of symptomen m.b.t. bradycardie.

Inschatting van belasting en risico

Ivabradine heeft een goed veiligheids- en tolerantieprofiel (zie SmPC

Procoralan). De meest voorkomende bijwerkingen van ivabradine zijn visuele symptomen (fosfenen) en bradycardie. Andere mogelijke bijwerkingen zijn abnormale gewaarwording van de hartslag, onregelmatige snelle contracties van het hart, ongecontroleerde bloeddruk, hoofdpijn, duizeligheid en wazig zien. De visuele symptomen zijn over het algemeen mild, worden goed getolereerd en zijn voorbijgaand. Bradycardia is afhankelijk van de dosis ivabradine en wordt voornamelijk waargenomen bij het begin van de behandeling. De dosis van ivabradine kan op elk moment worden aangepast door de onderzoeker, zowel tijdens de geplande studiebezoeken maar ook tussen twee bezoeken in. Bij patiënten met een hartslag onder de 50 slagen per minuut, zal de studie medicatie gestopt worden.

Contactpersonen

Publiek

Servier R&D Benelux

Internationalelaan 57
Brussel 1070
BE

Wetenschappelijk

Servier R&D Benelux

Internationalelaan 57
Brussel 1070
BE

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)

De belangrijkste criteria voor selectie/inclusie zijn:

- man of vrouw van minstens 50 jaar oud,
- klinische symptomen van chronisch hartfalen (NYHA klasse II of III) gedurende minstens 3 maanden,
- in stabiele klinische gezondheidstoestand m.b.t. symptomen van hartfalen (ongewijzigd de laatste 4 weken vóór de selectie),
- ongewijzigde hartfalen medicatie en/of dosis, binnen de 4 weken vóór de selectie (6 weken voor bètablokkers),
vóór selectie,
- sinusritme met hartslag in rust ≥ 70 spm (meting via ECG bij selectie en inclusie)
- NT-proBNP ≥ 300 pg/mL of BNP ≥ 100 pg/mL bij selectie,
- echocardiografische parameters bij selectie:
LVEF $\geq 50\%$ en: $E/e^* > 13$; of e^* lateraal < 10 cm/s en e^* septaal < 8 cm/s; of LAVI > 34 ml/m²
- geïnformeerde toestemming verkregen ten laatste op selectie.
- 6' wandeltest kunnen uitvoeren

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- onstabiele gezondheidstoestand binnen de laatste 4 weken (bvb. gedocumenteerde ziekenhuisopname voor hartfalen, onstabiele angina, cardiogene shock),
- significante, ernstige hartklepdysfunctie,
- primaire hypertrofische of restrictieve ernstige cardiomyopathie of systemische ziekte geassocieerd met infiltratieve hartziekte (bvb. amyloïdose van het hart),
- gedocumenteerd permanent boezemfibrilleren of andere hartaritmie die interfereert met de functie van de sinusknoop of recente hospitalisatie hiervoor (binnen de laatste 3 maanden),
- patiënten die meer dan 450 meter kunnen wandelen binnen 6 minuten bij selectie en inclusie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-10-2013
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Procoralan
Generieke naam:	ivabradine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2013

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2015

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2015
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	ID
Ander register	https://www.clinicaltrialsregister.eu
EudraCT	EUCTR2012-002742-20-NL
CCMO	NL43625.042.13