

Een gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo-gecontroleerd onderzoek naar de veiligheid en verdraagbaarheid van BMS-986259 bij patiënten gestabiliseerd tijdens een ziekenhuisopname voor acuut gedecompenseerd chronisch hartfalen.

Gepubliceerd: 26-05-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Dit onderzoek heeft tot doel om de effectiviteit van het onderzoeksmiddel BMS-986259 te evalueren op bloeddrukvoorvallen bij stabiele deelnemers met de diagnose hartfalen die met acuut gedecompenseerd hartfalen (ADHF) in het ziekenhuis zijn...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49097

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een onderzoek van BMS-986259 bij patiënten met acuut hartfalen

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

acuut ongecontroleerd chronisch hartfalen, hartfalen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb
Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: acuut ongecontroleerd chronisch hartfalen, H2-relaxine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire doelstelling van het onderzoek is het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van het onderzoeksmiddel BMS-986259 wanneer behandeling wordt ingesteld bij intramurale ziekenhuispatiënten die medisch stabiel zijn na opname voor acuut gedecompenseerd hartfalen.

De uitkomst zal worden gemeten aan de hand van de incidentie van klinisch relevante hypotensie. Dit is gedefinieerd als:

- Systolische bloeddruk in liggende positie die lager is dan 85 mmHg
(bevestigd door herhaalde meting binnen 30 minuten), ongeacht de symptomen
- OF
- Systolische bloeddruk in liggende positie die lager is dan 90 mmHg
(bevestigd door herhaalde meting binnen 30 minuten) EN symptomen van hypotensie.

Secundaire uitkomstmaten

*De secundaire doelstelling van dit onderzoek is het evalueren van PK-parameters in serum bij deelnemers met hartfalen. Dit resultaat zal worden

gemeten door middel van PK-monsterafname op dag 5, waaronder: PK-parameters in serum voor C_{max}, T_{max}, gebied onder de curve (AUC) en C₂₄.

Bijkomende doelstellingen zijn:

*Verkenning van de potentiële diuretische effecten van het onderzoeksmiddel BMS-986259. Dit zal worden beoordeeld door het meten van de verandering in natriurese ten opzichte van baseline na i.v. toediening van lisdiuretica. De totale en dagelijkse dosis lisdiuretica die tijdens het onderzoek wordt toegediend, worden verzameld.

*Verkenning van biomarkers die verband houden met het werkingsmechanisme van BMS-986259 en gerelateerde fysiologische veranderingen die de oorzaak zijn van hartfalen. Deze kunnen bestaan uit, maar zijn niet beperkt tot troponine, NT-proBNP, ST2, eGFR, cystatine C, aldosteron, urinecreatinine, urine-elektrolyten, markers voor collageen zoals ProC6. Dit zal worden onderzocht door in bloed en urine te meten wat de verandering in deze biomarkerspiegels is ten opzichte van baseline.

*Evaluatie van de aanwezigheid van antigeneesmiddelantilichamen (ADA) en neutraliserende antilichamen (nAb). Deze antilichamen kunnen de verplaatsing van BMS-986259 door het lichaam beïnvloeden of de therapeutische effecten van de onderzoeksbehandeling teniet doen. Deze worden gemeten middels de afname van bloedmonsters.

*Evaluatie van veranderingen in bloeddruk overdag en 's nachts. Dit wordt gemeten en vergeleken tussen de twee groepen (behandeling vs. placebo) met behulp van een ambulante bloeddrukmeter voor 48 uur. Het apparaat meet overdag en 's nachts de gemiddelde ambulante symbolische bloeddruk (SBD) en de diastolische bloeddruk (DBD).

*Verkenning van door de patiënt gemelde uitkomsten. Deze zullen worden bepaald met behulp van de score op de Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) ten opzichte van baseline (dag 1 van de behandeling), aan het einde van de behandeling (dag 14) en bij de opvolging (dag 30).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

CV019-010 is een multicentrisch, fase 2A, dubbelblind onderzoek met volwassen patiënten die kortgeleden met acuut gedecompenseerd hartfalen (ADHF) in het ziekenhuis zijn opgenomen. In het onderzoek zal het effect worden geëvalueerd van het onderzoeksmiddel BMS-986259 op de bloeddrukvoorvallen bij stabiele patiënten die met hartfalen zijn gediagnosticeerd. Het onderzoek is placebogecontroleerd. Patiënten worden overwogen voor deelname als ze reeds medicamenteus stabiel zijn en vóór ontslag uit het ziekenhuis. Wereldwijd nemen 72 patiënten deel aan het onderzoek, ongeveer 6 daarvan komen uit Nederland.

De mondiale last door hartfalen (HF) is aanzienlijk. De wereldwijde prevalentie wordt geschat op 26 miljoen. In de Verenigde Staten hebben naar schatting 6,5 miljoen mensen te kampen met hartfalen. Geschat wordt dat dit aantal tot het jaar 2030 met ongeveer 46% zal toenemen. De mortaliteit na 12 maanden, ongeacht de oorzaak, in de recente Europese gegevens voor in het ziekenhuis opgenomen en stabiele ambulante HF-patiënten bedroeg respectievelijk 17% en 7% en het percentage ziekenhuisopnames was respectievelijk 44% en 32%.

In de huidige behandelrichtlijnen worden HF-patiënten ingedeeld op basis van ejectiefractie (EF):

1.) Hartfalen met een verminderde ejectiefractie (HFrEF) met een EF die lager

of gelijk is aan 40%. 2.) Hartfalen met ejectiefractie in het middenbereik (HFmrEF) met een EF tussen 41% en 49% 3.) Hartfalen met een behouden ejectiefractie (HFrEF) met een EF die hoger of gelijk is aan 50%.

De oorzaken van de pathofysiologie van hartfalen zijn uitermate complex en divers.

Hoewel de huidige standaardbehandeling (bètablokkers, angiotensineconverterend-enzymremmers en andere renine-angiotensine-aldosteronsysteemremmers (RAAS-remmers), evenals minerale corticoid-receptorantagonisten) heeft geleid tot een daling van de sterftcijfers bij patiënten met hartfalen met een verminderde ejectiefractie (HFrEF), blijft de onbeantwoorde medische behoefte groot. Het algehele nut van deze behandelingen wordt vaak beperkt door comorbiditeiten en ongewenste effecten zoals nierziekte, hyperkaliëmie en hoge bloeddruk. Voor patiënten met hartfalen met een behouden ejectiefractie (HFpEF) is er in een placebogecontroleerd klinisch onderzoek nog geen behandeling geweest die de sterftcijfers omlaag brengt.

Humane relaxine (H2-relaxine) is een peptidehormoon waarvan men denkt dat het, althans voor een deel, verantwoordelijk is voor de vele fysiologische aanpassingen die optreden tijdens zwangerschap bij de mens. Deze veranderingen bestaan uit een toename van de algehele arteriële compliantie en een afname van de totale systemische vasculaire weerstand (SVR). De nierbloedstroom (RBF) en de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) nemen respectievelijk tot wel 80% en 50% toe.

In eerdere klinische onderzoeken werd aangetoond dat een kortwerkende recombinante vorm van H2-relaxine (serelaxine), toegediend als een infuus, vasodilatatoire eigenschappen heeft en zowel de RBF als de geschatte GFR bij patiënten met HF verbetert. In een groot klinisch fase 3-onderzoek bleek het niet mogelijk om met serelaxine, wanneer dat als een kortdurende continue i.v. infusie 48 uur lang werd toegediend, de klinische resultaten op lange termijn bij patiënten met ADHF, vergeleken met placebo, te verbeteren. Hoewel deze mislukking een tegenslag betekent voor de verdere ontwikkeling van nieuwe therapeutica voor de behandeling van HF, kan uit de vele klinische proeven met serelaxine worden geleerd dat chronische toediening van een therapeuticum met een H2-relaxine-achtige werking (d.w.z. langer dan 48 uur) mogelijk van nut is voor HF-patiënten. In een afzonderlijk dubbelblind en placebogecontroleerd onderzoek waarin serelaxine als een continue 48 uur durende i.v. infusie aan chronische HF-patiënten werd gegeven, werden voor serelaxine, vergeleken met placebo, statistisch significante verhogingen in eGFR waargenomen. De hemodynamische effecten van serelaxine werden ook bestudeerd in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten die voor ADHF in het ziekenhuis waren opgenomen. Wanneer serelaxine als een 20 uur durende i.v. infusie werd gegeven, werden er al vroeg hemodynamische effecten gedetecteerd (binnen 30 minuten). Deze werden gekenmerkt door statistisch significante

dalingen in pulmonale capillaire wiggedruk (PCWP) en pulmonale arteriële druk (PAP), met een gelijktijdige afname van de SVR. De toediening van serelaxine leidde ook tot verbetering van de nierfunctie en verminderde het circulerende gehalte aan N-terminale pro-breinnatriuretische peptide (NT-proBNP), een biomarker voor cardiale stress.

Omdat van kortdurende i.v. injecties geen blijvende effecten kunnen worden verwacht, is er een noodzaak om een formulering van het peptidehormoon te ontwikkelen dat chronische toediening mogelijk maakt. BMS-986259 is een recombinante vorm van H2-relaxine met daarin een covalent aangehechte vetzuurketen die zich bindt aan circulerend albumine om de halfwaardetijd ervan te verlengen. Het heeft een farmacokinetisch (PK) profiel dat eenmaal daagse toediening ondersteunt en een H2-relaxine-achtige werking vertoont. Het middel is getest middels in vitro-cellulaire assays, alsook in vivo. Deze werkingsgegevens, samen met de preklinische PK- en toxicologische gegevens, duiden erop dat BMS-986259 veilig subcutaan kan worden toegediend. Voorlopige gegevens van een lopend 'first in human' (FIH) onderzoek tonen ook aan dat veilig subcutaan gebruik tot 14 dagen mogelijk is.

Doel van het onderzoek

Dit onderzoek heeft tot doel om de effectiviteit van het onderzoeksmiddel BMS-986259 te evalueren op bloeddrukvoorvallen bij stabiele deelnemers met de diagnose hartfalen die met acuut gedecompenseerd hartfalen (ADHF) in het ziekenhuis zijn opgenomen.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 2A-onderzoek ter evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van het onderzoeksmiddel BMS-986259 bij gestabiliseerde patiënten die voor acuut gedecompenseerd hartfalen (ADHF) in het ziekenhuis zijn opgenomen. Het onderzoek kent een screeningsperiode, een behandelperiode en een opvolgperiode.

De screeningsperiode kan 24 uur tot uiterlijk 8 dagen duren vanaf het moment van melding op de spoedeisende hulp. Het tijdstip van melding wordt gedefinieerd als het tijdstip van de eerste dosis i.v. diureticum in het ziekenhuis.

Na ondertekening van het toestemmingsformulier en het voltooien van de screeningtests voor bepaling van de geschiktheid, worden de patiënten die geschikt zijn bevonden voor het onderzoek in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar een van de volgende behandelgroepen:

Groep A

BMS-986259 (3 mg of 1 mg omlaag getitreerd als een subcutane injectie van 1

ml), dagelijks toegediend gedurende 14 dagen

Groep B

BMS-986259-placebo (subcutane injectie), dagelijks toegediend gedurende 14 dagen

De patiënten worden ten minste 24 uur en ten laatste 8 dagen na melding in het ziekenhuis gerandomiseerd. Patiënten zullen pas minimaal 12 uur na de laatste dosiswijziging van i.v. lisdiuretica met de behandeling beginnen. Bovendien moet ten minste 24 uur zijn verstreken sinds de laatste dosis positieve inotrope middelen en ten minste 12 uur sinds de laatste dosis i.v. vasodilatoren.

De randomisatie wordt verricht via een geautomatiseerde sorteerprocedure via IVRS (een telefonisch computersysteem). Dit zorgt ervoor dat zowel de behandelgroep als de placebogroep ten tijde van de analyse evenveel proefpersonen bevatten, terwijl de integriteit van de randomisatie zelf behouden blijft.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het risico van klinisch significante hypotensie bij relaxine die is toegediend aan medisch gestabiliseerde patiënten die voor ADHF in het ziekenhuis liggen, vooral bij patiënten met een systolische bloeddruk (SBD) van minder dan 125 mmHg. Om deze reden zal in eerste instantie een verklikkergroep met patiënten worden behandeld. Deze patiënten moeten een SBD hebben die hoger of gelijk is aan 115 mmHg en minder dan 130 mmHg om in aanmerking te komen. Zij zullen 1:1 worden gerandomiseerd naar de dagelijkse ontvangst van een dosis subcutane relaxine of placebo van 3 mg. Nadat ongeveer 8 deelnemers de behandelperiode hebben afgerond, zal een toetsingscommissie voor veiligheid de veiligheidsgegevens van deze verklikkergroep beoordelen. De hoofdgroep zal bestaan uit patiënten met een SBD die hoger dan of gelijk is aan 100 mg. Het aantal patiënten met een SBD die hoger is dan 125 mmHg zal tot 48 patiënten worden gemaximeerd.

Er zullen ongeveer 72 deelnemers worden gerandomiseerd om ten minste 60 patiënten, op de laatste datum van het laatste patiëntbezoek, het onderzoek te laten voltooien, uitgaande van een potentieel hoog uitvalpercentage vanwege de lange behandelperiode.

Patiënten zullen na de eerste dosis van de behandeling minimaal 5 dagen in het ziekenhuis worden behandeld. Als patiënten vóór het einde van de onderzoeksbehandeling uit het ziekenhuis worden ontslagen, zullen zij de bezoeken in een polikliniek of thuis afronden waar ze de rest van de onderzoeksbehandeling zullen krijgen. Een thuisverpleegkundige of zorgverlener zal dagelijks huisbezoeken afleggen.

Bij bepaalde bezoeken tijdens het hele onderzoek worden bij alle patiënten verkennende bloedmonsters (bloedspiegels van onderzoeksmiddel en biomarkers) afgenomen. De bloedspiegels van het onderzoeksmiddel worden gemeten om de

plasmaconcentratie op verschillende punten te beoordelen. Biomarkers zullen worden verzameld om de biologische activiteiten en het werkingsmechanisme van BMS-986259 verder te onderzoeken.

Tijdens de hele behandelperiode worden dagelijks, conform het protocol, de vitale functies en bloeddruk gecontroleerd om de veiligheid van de patiënt te monitoren en het effect van het onderzoeksmiddel op bloeddrukvoorvallen te meten. Als de patiënt vóór het einde van de behandelperiode wordt ontslagen, is de thuisverpleegkundige of zorgverlener verantwoordelijk voor het meten van de bloeddruk vóór dosering, het toedienen van de onderzoeksbehandeling en het verzamelen van bloedmonsters voor farmacokinetiek, immunogeniciteit en biomarkers. Op dag 6 en dag 12 zal een thuisverpleegkundige een ambulante bloeddrukmeter aanbrengen. Het apparaat zal gedurende 48 uur controlegegevens over de bloeddruk verzamelen.

Patiënten komen op dag 8 en dag 14 van de behandelperiode voor ambulante bezoeken naar het ziekenhuis. Tijdens deze bezoeken krijgen de patiënten naast standaard bloed- en urinetests, metingen van vitale functies en toediening van het onderzoeksmiddel tevens een lichamelijk onderzoek, een ECG en een meting van hun lichaamsgewicht.

Patiënten wordt gevraagd op dag 1, dag 14 en dag 30 een vragenlijst in te vullen over hoe ze zich voelen en welke symptomen ze hebben. Dit wordt de Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) genoemd.

De behandeling wordt gestaakt als de proefpersoon zijn/haar toestemming intrekt, als zijn/haar toestand verslechtert, als het niet langer veilig is voor de proefpersoon om door te gaan met het onderzoek of als de opdrachtgever besluit om de ontwikkeling van de onderzoeksmedicatie om welke reden dan ook stop te zetten.

Het opvolgbezoek vindt 30 dagen (+/-2 dagen) na de eerste behandeldosis plaats. Tijdens dit bezoek zullen de patiënten een ECG, bloed- en urinetests ondergaan en wordt hen gevraagd de KCCQ af te ronden. In het geval dat de patiënt antigeenemiddelantilichamen ontwikkelt, zal hij/zij 3 maanden later teruggaan naar het ziekenhuis voor een extra opvolgbezoek.

Om ervoor te zorgen dat de risico-batenbeoordeling voor deelnemers aan dit onderzoek gunstig blijft, zal een interne toetsingscommissie voor veiligheid de bloeddrukgegevens beoordelen nadat de verklikkergroep gereed is. De commissie kan toegang vragen tot ongeblindeerde behandelcodes voor individuele deelnemers. De commissie bestaat uit personen met veel ervaring in klinische ontwikkeling die niet rechtstreeks betrokken zijn bij de uitvoering van het onderzoek en die toezicht houden, waaronder (maar niet beperkt tot) een persoon met ervaring in wereldwijde patiëntveiligheid, een statisticus en een ervaren clinicus.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten zullen screeningtests en beoordelingen ondergaan om hun geschiktheid vast te stellen. Diegenen die voor deelname aan het onderzoek in aanmerking komen, worden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar de behandelgroep of de placebogecontroleerde groep: Groep A (behandelgroep) BMS-986259 (3 mg of 1 mg omlaag getitreerd als een subcutane injectie van 1 ml), dagelijks toegediend gedurende 14 dagen Groep B (controlegroep) BMS-986259 -placebo (subcutane injectie), dagelijks toegediend gedurende 14 dagen Patiënten in beide groepen zullen hetzelfde ondergaan als het gaat om evaluatieprocedures van het onderzoeksmiddel: bloed- en urineafname voor het controleren van de veiligheid, farmacokinetiek, immunogeniciteit en biomarkers, controle van vitale functies, ambulante bloeddrukmetingen en ECG. De patiënten wordt gevraagd om de KCCQ-vragenlijst in te vullen waarmee hun kwaliteit van leven en ziektesymptomen wordt vastgesteld. Na afloop van de behandelperiode gaan de patiënten op dag 30 (+/- 2 dagen) terug naar het ziekenhuis voor het opvolgbezoek.

Inschatting van belasting en risico

Alleen patiënten die momenteel in het ziekenhuis zijn opgenomen voor acuut gedecompenseerd hartfalen worden overwogen voor het onderzoek. De gemiddelde verblijfsduur van patiënten met deze aandoening is 5 dagen. Patiënten kunnen vanaf 24 uur en uiterlijk 8 dagen na melding op de spoedeisende hulp voor het onderzoek worden overwogen en gescreend. Tijdens de screeningsperiode krijgen de patiënten vragen over hun medische voorgeschiedenis, met inbegrip van rookgeschiedenis en alcoholgebruik, etnische afkomst en medicijngebruik. Als een patiënt toestemming geeft en geschikt is voor het onderzoek, blijft hij/zij ten minste 5 dagen na aanvang met de onderzoeksbehandeling als intramurale patiënt in het ziekenhuis. De volledige duur van de behandeling is 14 dagen.

Patiënten kunnen vanaf dag 6 van de behandelperiode uit het ziekenhuis worden ontslagen om de 14-daagse behandeling thuis met hulp van de thuisverpleegkundige voort te zetten. Als de patiënten vóór het einde van de 14-daagse behandelingsperiode worden ontslagen, krijgen zij de resterende voorraad van de onderzoeksmedicatie om thuis in gekoelde omstandigheden te bewaren. De patiënten moeten toestaan dat de verpleegkundigen of zorgverleners de onderzoeksmedicatie dagelijks thuis toedienen via een onderhuidse injectie. Patiënten moeten ook er ook mee instemmen dat thuisverpleegkundigen de beoordelingen voor het onderzoek afronden. De tijdstippen van deze bezoeken worden gebaseerd op het protocolschema, maar zullen in onderling overleg met het onderzoekspersoneel en de patiënt worden afgesproken om te voorkomen dat de patiënt en/of het personeel op ongepaste uren aanwezig zijn en om het ongemak voor de patiënt tot een minimum te beperken. Patiënten zullen een redelijke vergoeding krijgen van reiskosten die worden gemaakt voor het afleggen van bezoeken.

Als deel van het onderzoek wordt van patiënten verwacht dat zij, ter controle

van de veiligheid, het ziekenhuis op dag 8 en 14 bezoeken voor een lichamelijk onderzoek, bepaling van hun lichaamsgewicht, een ECG en een bloed- en urinetest. Er worden voor onderzoeksdoeleinden ook bloedmonsters afgenomen. De patiënten wordt gevraagd om een vragenlijst in te vullen over hun kwaliteit van leven (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)).

Het aantal procedures dat tijdens dit onderzoek wordt uitgevoerd, ligt hoger dan wat als gebruikelijk wordt gezien voor de zorgstandaard. De procedures worden uitgevoerd door opgeleide medische professionals en er zal alles aan worden gedaan om de risico's voor of het ongemak van de patiënt te beperken.

De patiënten zullen op dag 6 en dag 12 een ambulante bloeddrukmeter moeten dragen. Het apparaat wordt aangebracht en verwijderd door een thuisverpleegkundige of een lid van het onderzoeksteam. Het apparaat zal gegevens over ambulante systolische en diastolische bloeddrukmeting verzamelen om de veranderingen in bloeddruk te vergelijken tussen de groep patiënten die het onderzoeksmiddel krijgt en de groep die de placebo krijgt.

Het onderzoeksmiddel kan bijwerkingen geven. BMS-986259 wordt in dit onderzoek voor het eerst aan patiënten met hartfalen toegediend. In een lopend fase 1-onderzoek was de toediening van BMS-986259 echter over het algemeen veilig en werd deze goed verdragen bij toediening aan normale gezonde vrijwilligers. Om een gunstige risico-batenbeoordeling voor deelnemers aan het onderzoek te blijven waarborgen, wordt er een onafhankelijke toetsingscommissie voor veiligheid ingesteld die toezicht houdt op aspecten van veiligheid en werkzaamheid. Er worden trainingen in centra en aan onderzoekers gegeven over het toedienen van BMS-986259 en behandelstrategieën van bijwerkingen.

BMS-986259 zou klinisch van nut kunnen zijn en de resultaten voor patiënten met acuut hartfalen kunnen verbeteren. Net als voor alle experimentele geneesmiddelen en klinische onderzoeken zijn er echter bekende en onbekende risico's. De met het onderzoeksmiddel en procedure samenhangende risico's worden uitgebreid beschreven in het patiëntinformatieblad om te verzekeren dat de patiënten volledig op de hoogte zijn voordat ze instemmen met deelname aan het onderzoek. Als er nieuwe bevindingen uit dit of andere onderzoeken naar voren komen die van invloed kunnen zijn op het besluit tot deelname van de patiënt, zal de patiënt hierover onmiddellijk worden geïnformeerd.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Orteliuslaan 1000
Urecht 3528 BD
NL

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Orteliuslaan 1000
Urecht 3528 BD
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)

- * Patiënten die momenteel in het ziekenhuis zijn opgenomen voor acuut gedecompenseerd hartfalen (ADHF), ongeacht de linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) over 24 uur of langer sinds melding op de spoedeisende hulp, gedefinieerd als de tijd van de eerste dosis i.v. diureticum die is toegediend in het ziekenhuis, uiterlijk 8 dagen na melding op de SEH en vóór ontslag uit het ziekenhuis.
- * ADHF is de voornaamste reden voor toelating en er is geen andere mogelijke oorzaak voor congestieve symptomen die leiden tot de index ziekenhuisopname (bijv. gelijktijdige longontsteking, acute COPD-exacerbatie)
- * Dyspneu in ruste of tijdens minimale inspanning bij melding op de SEH, plus tekenen en symptomen van vochtovervulling die i.v. behandeling met lisdiuretica vereisen
- * Een NT-proBNP hoger dan of gelijk aan 1400 pg/ml OF een BNP hoger dan of gelijk aan 350 pg/ml bij melding in het ziekenhuis; een NT-proBNP hoger dan of gelijk aan 2000 pg/ml OF een BNP groter dan of gelijk aan 500 pg/ml indien

atriumfibrillatie (AFib) bij melding aanwezig was. Voor deelnemers die Entresto nemen, moet NT-proBNP worden gebruikt.

- * Patiënten moeten hemodynamisch stabiel zijn, volgens oordeel van de onderzoeker en zoals gedefinieerd door de volgende criteria:
 - * 12 uur sinds de laatste dosiswijziging van i.v. lisdiuretica (ofwel deelnemers mogen bij randomisatie nog steeds i.v. lisdiuretica gebruiken zolang de dosis gedurende 12 uur of langer stabiel is).
 - * 24 uur sinds de laatste dosis positief inotrope middelen.
 - * 12 uur sinds de laatste dosis i.v. vasodilatoren.
 - Afwezigheid van symptomen van hypotensie (bijv. duizeligheid, lichtheid in het hoofd enz.).
 - De systolische bloeddruk (SBD) in liggende positie moet bij ten minste 2 vaste opeenvolgende metingen en gedurende de 12 uur vóór randomisatie binnen het volgende bereik blijven:
 - 1.) Verklikkergroep: SBD hoger dan of gelijk aan 115 mmHg
 - 2.) Hoofdgroep: SBD hoger dan of gelijk aan 100 mmHg
- * Mannen en vrouwen van minimaal 18 jaar oud
- * Mannen die seksueel actief zijn met vrouwen die kinderen kunnen krijgen (WOCBP) moeten ermee instemmen dat ze de instructies over de in het protocol gedefinieerde anticonceptiemethode(s) volgen, zowel gedurende het onderzoek als ten minste 6 dagen na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling
- * Vrouwelijke deelnemers:
 - Komen in aanmerking voor deelname als ze niet zwanger zijn of borstvoeding geven en als ze geen WOCBP zijn
 - Vrouwen moeten over gedocumenteerd bewijs beschikken dat ze geen kinderen kunnen krijgen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Bij randomisatie een systolische bloeddruk (SBD) die lager is dan 100 mmHg of hoger dan 145 mmHg
- * Bij randomisatie een hartslag (HR) die hoger is dan 120 spm
- * Een andere acute cardiovasculaire aandoening dan HF-decompensatie die bijdraagt aan ziekenhuisopname of die de deelnemer onstabiel maakt, zoals acute mitralisklepinsufficiëntie (MI)/acuut coronair syndroom, myocarditis of aritmie, met uitzondering van atriumfibrilleren als de HR binnen de criterialimiet valt.
- * Cardiogene shock (gedefinieerd als een SBD die lager is dan 90 mmHg, tekenen van eindorgaan-hypoperfusie plus de noodzaak van intubatie, mechanische ondersteuning van de circulatie en andere levensondersteunende noodmaatregelen) bij melding op de spoedeisende hulp of op enig moment vóór randomisatie.
- * Voorgeschiedenis van een hart- of een andere solide-orgaantransplantatie of momenteel op de transplantatielijst.
- * Ontvanger van ventriculaire hulppapparaten.

- * Gebruik van cardiale extracorporele hulpmiddelen binnen 12 weken na randomisatie voor het onderzoek. Defibrillator voor cardiale resynchronisatietherapie (CRTD) en pacemakers/implanteerbare cardioverter-defibrillatoren (ICD's) zijn toegestaan mits ze minimaal 4 weken vóór randomisatie zijn geïmplantéerd en er binnen 4 weken vóór randomisatie geen ontlading is.
- * Deelnemers met contra-indicaties voor vaatverwijdende therapie zoals restrictieve of obstructieve cardiomyopathie, ernstige mitralis- of aortastenose.
- * Vrouwen mogen niet zwanger zijn of borstvoeding geven.
- * Een grote operatieve ingreep binnen 12 weken na randomisatie voor het onderzoek.
- * Vermoedelijke acute longziekte zoals pneumonie, exacerbatie van astma of COPD of ernstige chronische longziekte (bijv. ernstige COPD, longfibrose, patiënten met hypercapnie of patiënten die thuis zuurstof nodig hebben of chronisch systemische steroïden gebruiken).
- * Erfelijke of idiopathische pulmonale hypertensie.
- * Voorgeschiedenis van beroerte of transiënte ischemische aanval (TIA) in de 30 dagen voorafgaand aan screening (volgens de medische dossiers van de deelnemers) of tijdens screening.
- * Acuut coronair voorval binnen 30 dagen vóór de screening of tijdens de screening (myocardinfarct, acuut coronair syndroom of onstabiele angina pectoris; volgens de medisch dossiers van de deelnemers).
- * Terminale niet-vasculaire aandoeningen zoals kanker met een levensverwachting van minder dan 6 maanden.
- * Ernstige leverziekte zoals cirrose met bewijs voor portale hypertensie, of acute virale hepatitis.
- * Deelnemer wordt gedialyseerd of heeft een voorgeschiedenis van chronische of intermitterende dialyse of ultrafiltratie.
- * Noodzaak van mechanische beademing op enig moment vóór de screening of niet-invasieve beademing (CPAP, BiPAP) minder dan 2 uur vóór de screening.
- * Onvermogen om de beperkingen en verboden behandelingen na te leven die vermeld staan in het protocol.
- * Blootstelling aan een onderzoeksmiddel of een placebo, met inbegrip van serelaxine; binnen 30 dagen na de eerste toediening van het onderzoeksmiddel of 4 maanden vóór de eerste dosis van het onderzoeksmiddel in geval van blootstelling aan een langwerkend biologisch onderzoeksmiddel.
- * Persisterende afwijkingen aan elektrolyten die niet vóór randomisatie zijn gecorrigeerd
 - (1) Een natriumconcentratie lager dan 130 of hoger dan 145 mEq/l
 - (2) Een kaliumconcentratie lager dan 3,1 of hoger dan 5,5 mEq/l
- * Hemoglobine lager dan 9 g/dl, wat is gedefinieerd als ernstige anemie.
- * eGFR minder dan 30 ml/min./1,73 m².
- * Leverafwijkingen waaronder een totale bilirubine die hoger is dan 2 mg/dl (meer dan 34,2 micromol/l) of significant verhoogde leverenzymen (ASAT, ALAT meer dan 3 x de bovengrens van normaal (ULN)).
- * Een positieve bloedtest op hepatitis C-antistoffen, hepatitis

B-oppervlakteantigeen of antilichamen tegen hiv-1 en -2 (humaan immunodeficiëntievirus).

- * Voorgeschiedenis van een significante geneesmiddelallergie of geneesmiddelgerelateerde ernstige bijwerking (SAE) (zoals anafylaxie of hepatotoxiciteit).
- * Voorgeschiedenis van antigeneesmiddelantilichamen (ADA*s) tegen relaxine (bijv. tijdens deelname aan een ontwikkelingsprogramma voor serelaxine).
- * Voorgeschiedenis van bijwerkingen op aminoglycosiden.
- * Gevangenen of deelnemers die onvrijwillig zijn gedetineerd.
- * Werknemers van een organisatie voor contractonderzoek (CRO) of van BMS en hun verwanten in de eerste lijn
- * Handelingsonbekwaamheid of beperkte handelingsbekwaamheid

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	12-03-2021
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BMS-986259
Generieke naam:	n/a

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2021
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
EudraCT	EUCTR2019-004186-40-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04318093
CCMO	NL73330.042.20

Resultaten

Einddatum onderzoek: 19-07-2021

Datum resultaten gemeld: 11-07-2022

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900