

Een multicentrum, gerandomiseerd, dubbelblind, 90-dagen durend onderzoek naar het klinisch voordeel, veiligheid en verdraagzaamheid van eenmaal daags 10 mg empagliflozine ten opzichte van placebo bij patiënten die opgenomen zijn met acuut hartfalen en die gestabiliseerd zijn.

Gepubliceerd: 10-12-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Het hoofddoel van deze studie is om te beoordelen of toediening in het ziekenhuis van empagliflozine resulteert in verbetering van hartfalen gerelateerde uitkomsten bij patiënten die in het ziekenhuis zijn opgenomen voor acuut hartfalen (de novo of...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49418

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EMPULSE

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

hartinsufficiëntie, hartzwakte

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Boehringer Ingelheim

Overige ondersteuning: De opdrachtgever Boehringer Ingelheim

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase III, Hartfalen, SGLT-2 remmer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het klinisch voordeel gemeten als een samenstelling van overlijden, aantal hartfalen gebeurtenissen (inclusief ziekenhuisopnames voor hartfalen, SEH bezoeken voor hartfalen en niet-geplande poliklinische bezoeken), tijd tot eerste hartfalen gebeurtenis en verandering van baseline in Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire - Total Symptom Score (KCCQ-TSS) na 90 dagen behandeling.

Zie protocol sectie 2.1.2

Secundaire uitkomstmaten

* Aandeel patiënten met een klinisch significante verbetering in KCCQ-TSS van *
10 punten na 90 dagen behandeling

* Verandering van de uitgangswaarde in KCCQ TSS na 90 dagen behandeling

* Verandering van baseline in log-getransformeerde N-Terminal Pro-Brain *

Natriuretic Peptide (NT-proBNP) -niveau gedurende 30 dagen behandeling (gebied onder de curve (AUC)).

- * Dagen in leven en zonder nieuwe ziekenhuisopname vanaf de start van het onderzoeksgeneesmiddel tot 30 dagen na de eerste ontslag uit het ziekenhuis
- * Dagen in leven en zonder nieuwe ziekenhuisopname vanaf de start van het onderzoeksgeneesmiddel tot 90 dagen na randomisatie
- * Tijd tot eerste optreden van cardiovasculaire (CV) dood of HFE tot het einde van de studie
- * Voorkomen van HHF tot 30 dagen na eerste ontslag uit het ziekenhuis
- * Voorkomen van chronische dialyse of niertransplantatie of aanhoudende reductie van $\geq 40\%$ geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) Chronische nierziekte Epidemiologie Collaboration Equation ((CKD-EPI) cr)
- * Diuretisch effect beoordeeld door het gemiddelde gewichtsverlies per dagelijkse diuretische dosis na 15 dagen behandeling
- * Diuretisch effect beoordeeld door het gemiddelde gewichtsverlies per dagelijkse diuretische dosis na 30 dagen behandeling

Zie protocolsectie 2.1.3

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hartfalen is een van de meest voorkomende chronische ziekten geassocieerd met hoge mortaliteit en morbiditeit. Meer dan 22 miljoen mensen over de hele wereld lijden aan chronisch hartfalen. Patiënten met hartfalen lopen een hoog risico op mortaliteit en morbiditeit, 50% sterft binnen 5 jaar na hun hartfalen diagnose en een groot aantal wordt opnieuw opgenomen in het ziekenhuis voor verergering van hartfalen-symptomen. Hartfalen is de meest voorkomende oorzaak van ziekenhuisopname bij patiënten van 65 jaar of ouder, en elk jaar worden meer dan 1 miljoen patiënten in het ziekenhuis opgenomen met hartfalen als

primaire diagnose.

Empagliflozine is een SGLT-2 remmer , die glucose-uitscheiding in de urine bevordert. Empagliflozine is geïndiceerd voor verlaging van bloedglucose bij patiënten met type 2 diabetes mellitus (T2DM) en voor cardiovasculaire (CV) overlijdensrisicovermindering bij patiënten met T2DM en vastgestelde CV-ziekte. Empagliflozine vermindert ook de bloeddruk, arteriële stijfheid en maatregelen voor myocardiale werkbelasting, waarschijnlijk via verschillende mechanismen, evenals het verbeteren van andere CV-risicofactoren (bijv. urinezuur, viscerale vetmassa, albuminurie).

Andere onderzoeken met empagliflozine worden uitgevoerd om mortaliteit en morbiditeit, functionele capaciteit en veiligheid van empagliflozine bij patiënten met chronisch hartfalen te beoordelen onder stabiele omstandigheden (d.w.z. na ontslag uit het ziekenhuis). Vanwege de werkingwijze wordt verwacht dat empagliflozin congestieve symptomen waargenomen bij patiënten kort na de initiële stabilisatie van acute hartdecompensatie kan verlichten en kan helpen om de hartfalen gerelateerde uitkomsten binnen enkele weken na ontslag uit het ziekenhuis te verbeteren. Initiatie van verschillende therapieën in het ziekenhuis is een van de beste voorspellers van therapietrouw op lange termijn en een verbeterde prognose op de lange termijn.

Zie protocolsectie 1

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van deze studie is om te beoordelen of toediening in het ziekenhuis van empagliflozine resulteert in verbetering van hartfalen gerelateerde uitkomsten bij patiënten die in het ziekenhuis zijn opgenomen voor acuut hartfalen (de novo of gedecompenseerde chronisch hartfalen) en na initiële stabilisatie.

Secundaire doelstellingen zijn verder te beoordelen of het veilig is om empagliflozine te starten bij patiënten die in deze setting in het ziekenhuis zijn opgenomen.

Zie protocolsectie 2

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd, dubbelblind, parallelle groep, placebo gecontroleerd, international en multicentrum studie.

Zie protocol sectie 3.1

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patient zal volgende studiemedicatie gebruiken: * empagliflozin, 10 mg eenmaal daags, oraal or * placebo, eenmaal daags oraal Duur van de behandeling is 90 dagen Zie protocol sectie 4

Inschatting van belasting en risico

Empagliflozine is momenteel geïndiceerd voor verlaging van bloedglucose bij patiënten met T2DM en voor vermindering van CV-overlijdensrisico bij patiënten met T2DM en vastgestelde CV-aandoeningen.

Het veiligheidsprofiel van empagliflozine is goed vastgesteld bij meer dan 15.000 patiënten met T2DM die zijn behandeld in klinische onderzoeken (waarvan meer dan 10.000 werden behandeld met empagliflozine) met een maximale behandelingsduur van 4 jaar. Empagliflozin werd getest bij meer dan 4600 patiënten met T2DM en hoog CV risico voor mediane behandelingsduur van 2,6 jaar [P15-09840]. Bovendien werden ongeveer 550 gezonde vrijwilligers blootgesteld aan empagliflozine (tot 800 mg enkelvoudige dosis en tot 50 mg meervoudige dosering). Op basis van het werkingsmechanisme van empagliflozine wordt niet verwacht dat het veiligheidsprofiel bij patiënten zonder T2DM anders zou zijn dan bij patiënten met T2DM.

Vanwege de werkwijze leidt blokkade van de SGLT2-transporter door empagliflozine tot glucosurie bij patiënten met en zonder diabetes, hoewel met minder gemiddelde dagelijkse glucose-excretie bij niet-diabetische patiënten. Daarom wordt het waarschijnlijk geacht dat de verdraagbaarheid van empagliflozine bij niet-diabetische patiënten zal even gunstig zijn als bij patiënten met T2DM.

Beschikbare gegevens van voltooide en lopende onderzoeken duiden niet op een risico voor de veiligheid van niet-diabetische CHF-patiënten, anders dan de reeds beschreven voor patiënten met T2DM.

Zie protocolsectie 1.4

Contactpersonen

Publiek

Boehringer Ingelheim

Comeniusstraat 6
Alkmaar 1817MS
NL

Wetenschappelijk

Boehringer Ingelheim

Comeniusstraat 6
Alkmaar 1817MS
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)

1. Momenteel in het ziekenhuis opgenomen voor de primaire diagnose van acuut hartfalen (de novo of gedecompenseerde chronische HF), ongeacht de ejectiefractie (EF). Patiënten met een diagnose van hartfalen moeten HF-symptomen hebben op het moment van opname in het ziekenhuis
2. Bewijs van linkerventrikelejectiefractie (LVEF, hetzij gereduceerde of geconserveerde EF) lokaal bepaald en bij voorkeur gemeten tijdens huidige ziekenhuisopname of in de 12 maanden voorafgaand aan randomisatie
3. Patiënten moeten na ten minste 24 uur en uiterlijk 5 dagen na opname worden gerandomiseerd, zo snel mogelijk na stabilisatie en terwijl ze nog in het ziekenhuis liggen
4. Patiënten moeten aan de volgende stabbilisatiecriteria voldoen (in het ziekenhuis):
 - SBP $\geq$ 100 mm Hg en geen symptomen van hypotensie in de voorafgaande 6 uur,
 - geen toename van i.v. diuretische dosis gedurende 6 uur voorafgaand aan randomisatie,
 - geen i.v. vasodilatoren inclusief nitraten in de laatste 6 uur voorafgaand aan randomisatie
 - geen i.v. inotrope geneesmiddelen gedurende 24 uur voorafgaand aan randomisatie.

5. Verhoogde NT-proBNP * 1600pg / ml of BNP *400 pg / ml volgens het plaatselijke laboratorium, voor patiënten zonder atriumfibrilleren (AF); of verhoogde NT-proBNP * 2400pg / ml of BNP *600 pg / ml voor patiënten met AF, gemeten tijdens de huidige ziekenhuisopname of in de 72 uur voorafgaand aan ziekenhuisopname. Voor patiënten die de afgelopen 4 weken voorafgaand aan randomisatie met een angiotensinereceptor-neprilysineremmer (ARNI) zijn behandeld, mogen alleen NT-proBNP-waarden worden gebruikt
6. HF-episode die tot ziekenhuisopname heeft geleid, moet zijn behandeld met een minimale dosis van 40 mg i.v. furosemide (of equivalent i.v. lisdiureticum gedefinieerd als 20 mg torasemide of 1 mg bumetanide)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Cardiogene shock
2. Huidige ziekenhuisopname voor acuut hartfalen voornamelijk veroorzaakt door longembolie, cerebrovasculair accident of acuut myocardinfarct (AMI)
3. Huidige ziekenhuisopname voor acuut hartfalen niet voornamelijk veroorzaakt door intravasculaire volume-overbelasting;
4. Onderstaande interventies in de afgelopen 30 dagen voorafgaand aan randomisatie of gepland tijdens de studie:
 - Grote hartchirurgie, of TAVI (transkatheter implantatie van de aortaklep), of PCI of Mitraclip
 - Alle andere operaties die volgens het oordeel van de onderzoeker als belangrijk worden beschouwd
 - Implantatie van cardiale resynchronisatietherapie (CRT) -apparaat
 - implantatie van mechanische hartondersteuning
 - revascularisatie van de halsslagader (stent of chirurgie)
5. Acuut coronair syndroom / myocardinfarct, beroerte of transiënte ischemische aanval (TIA) in de afgelopen 90 dagen voorafgaand aan randomisatie
6. Harttransplantatieontvanger, of vermeld voor harttransplantatie met verwachting een transplantatie te ontvangen in de loop van deze proef (volgens het oordeel van de onderzoeker), of gepland voor palliatieve zorg voor HF, of momenteel gebruikmakend van linker ventriculair hulpmiddel (LVAD) of intra-aortale ballonpomp (IABP) of enig ander type mechanische circulatieondersteuning, of patiënten met mechanische ventilatie, of patiënten met geplande inotrope ondersteuning in een poliklinische setting
7. Hemodynamisch significante (ernstige) niet-gecorrigeerde primaire hartklepziekte gepland voor chirurgie of interventie tijdens het onderzoek (opmerking: secundaire mitrale regurgitatie of tricuspidale regurgitatie als gevolg van verwijde cardiomyopathie is niet uitgesloten tenzij gepland voor chirurgie of interventie tijdens het verloop van de studie)
8. Verminderde nierfunctie, gedefinieerd als eGFR < 20 ml / min / 1,73 m² zoals gemeten tijdens ziekenhuisopname (laatste lokale laboratoriummeting vóór randomisatie) of dialyse vereist

9. Type 1 diabetes mellitus (T1DM)

10. Geschiedenis van ketoacidose, inclusief diabetische ketoacidose (DKA)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	25-06-2020
Aantal proefpersonen:	38
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Jardiance
Generieke naam:	empagliflozine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2021
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	EUCTR2019-002946-19-NL
CCMO	NL72059.042.19