

Vochtmanagement bij patiënten met acuut gedecompenseerd hartfalen die worden behandeld met het Reprieve Decongestion Management System (DMS) - FASTR-studie

Gepubliceerd: 19-03-2024 Laatste bijgewerkt: 02-12-2024

Het doel van deze studie is het prospectief vergelijken van decongestieve therapie toegediend door het Reprieve DMS met optimale diuretische therapie (ODT) bij de behandeling van patiënten met de diagnose acuut gedecompenseerd hartfalen (ADHF). Het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56708

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FASTR-studie

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

Acuut gedecompenseerd hartfalen, hartfalen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Reprieve Cardiovascular, Inc.

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Congestief hartfalen, Diuretica

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire doelstelling van deze studie is na te gaan of het Reprieve DMS ADHF-patiënten efficiënter kan ontlasten in vergelijking met controletherapie zonder klinisch significante acute nierschade. De proef zal gebruik maken van coprimaire eindpunten: één voor de werkzaamheid en één voor de veiligheid: Alle onderzoekseindpunten zullen worden geëvalueerd in twee onderzoekscohorten (proefpersonen met een thuisdosis van > 80 mg furosemide-equivalent en proefpersonen met een thuisdosis van <80 mg furosemide-equivalent).

Het primaire eindpunt voor werkzaamheid is de totale natriumproductie in de urine 24 uur na aanvang van de behandeling.

Het primaire eindpunt voor veiligheid omvat klinisch significante acute nierschade gedefinieerd als AKI van KDIGO-stadium 2 of hoger [$\geq$ verdubbeling van de referentie voor serumcreatinine of gebruik van nierfunctievervangende therapie (RRT)], ernstige afwijking van elektrolyten (serumkalium $<3,0$ mEq/l, magnesium $<1,3$ mEq/l of natrium <135 mEq/l*), symptomatische hypotensie of hypertensieve noodsituatie.

*Voor proefpersonen die zijn ingeschreven met een referentienatriumgehalte van <135 mEq/l moet er een daling van ten minste 5 mEq/l zijn om in aanmerking te komen voor het primaire eindpunt voor veiligheid.

Secundaire uitkomstmaten

- * Nettovochtverlies aan het einde van de gerandomiseerde therapie.
- * Tijd op iv lisdiureticum gedefinieerd als de tijd vanaf het begin van de gerandomiseerde therapie tot de laatste dosis iv lisdiureticum toegediend voor ADHF.

De beoordeling van alle apparaat- en proceduregerelateerde AE*s en SAE*s (ongewenste voorvallen) in de onderzoekspopulatie zoals bepaald door een CEC (onafhankelijk comité voor klinische voorvallen), zoals uiteengezet in de statuten van het comité. Er wordt op gewezen dat episodes van hematurie gerelateerd aan de plaatsing van een Foley-katheter die adequaat kunnen worden beheerd, niet worden opgenomen als secundair eindpunt voor veiligheid, omdat dit een te verwachten ongewenst voorval is dat zich vaak voordoet bij de plaatsing van een Foley-katheter.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Deze studie zal de veiligheid, prestaties en klinische bruikbaarheid van het Reprieve DMS-apparaat (voorheen Reprieve Cardiovascular System genoemd) evalueren in vergelijking met *standaardtherapie* met diuretica. De Reprieve DMS-ADHF-studie is ontwikkeld op basis van de eerste conclusies uit de haalbaarheidsstudies die buiten de VS zijn uitgevoerd. Deze haalbaarheidsstudies leverden de klinische ervaring om het Reprieve

DMS-algoritme te optimaliseren om voor elke proefpersoon een gepersonaliseerde dosis lisdiureticum te identificeren en efficiënt toe te dienen op basis van de gemeten respons. Met behulp van realtime-informatie van urineproductie op elke minuut identificeert het systeem automatisch de juiste dosering lisdiureticum door de snelheid van de diureticuminfusie te verhogen, totdat de patiënt een klinisch significante hoeveelheid urineproductie vertoont of tot een ingestelde limiet aan diureticum is toegediend. Daarna gaat het systeem over op een continue diureticuminfusie op basis van een percentage van de benodigde hoeveelheid diureticum om de beoogde urineproductie te bereiken. De proefpersoon krijgt ook een persoonlijk aangepaste zoutoplossingvervanging toegediend voor het urineverlies, om ervoor te zorgen dat de proefpersoon voldoende intravasculair volume behoudt. Daarnaast is de hypothese dat hiermee kan worden voorkomen dat de renale compensatiemechanismen die natriumretentie promoten worden geactiveerd.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is het prospectief vergelijken van decongestieve therapie toegediend door het Reprieve DMS met optimale diuretische therapie (ODT) bij de behandeling van patiënten met de diagnose acuut gedecompenseerd hartfalen (ADHF). Het hoofddoel is na te gaan of het Reprieve DMS ADHF-patiënten efficiënter kan behandelen in vergelijking met controletherapie.

Onderzoeksopzet

Een prospectieve, gerandomiseerde, gecontroleerde, multicenter pilotstudie om het effect van het Reprieve DMS op decongestie gedurende max. 72 uur te vergelijken met een standaard optimale diuretische therapie (ODT).

Onderzoeksproduct en/of interventie

DMS-therapie a. Het DMS begint met het toedienen van iv furosemide om de beoogde urineproductie van 525 ml/h te bereiken, waarbij een exponentieel toenemende dosis wordt gebruikt, tot de beoogde urineproductie is bereikt of de maximale dosis iv furosemide (200 mg) is toegediend (>dosisbepaling>). b. Zodra de beoogde urineproductie is bereikt, wordt de infusiesnelheid per uur voor iv furosemide verlaagd tot 20% van de totale furosemidedosis die tijdens de dosisbepaling is toegediend (minimaal 4 mg/h, maximaal 40 mg/h), om de werkzame plasmaconcentratie van furosemide te handhaven en zo de gewenste urineproductie te behouden. (Als bijvoorbeeld in totaal 160 mg furosemide is toegediend tijdens de dosisbepaling, wordt de infusiesnelheid per uur ingesteld op 32 mg/h). c. Het DMS zorgt voor een proportionele zoutoplossingvervanging om een adequaat intravasculair volume te handhaven en te voorkomen dat renale mechanismen voor natriumretentie worden geactiveerd. Er wordt geen zoutoplossing toegediend, wanneer de urineproductie tussen 0 en 225 ml/h ligt. Een urineproductie boven dit niveau leidt tot 100% iv zoutoplossingvervanging voor een urineproductie tussen 225 ml/h en 425 ml/h. Bij een urineproductie van meer dan 425 ml/h tot 1025 ml/h wordt de iv zoutoplossinginfusie

verhoogd met 50% van de urineproductie boven 425 ml/h tot 1025 ml/h voor een maximale infusiesnelheid van 500 ml/h. (Opmerking: deze zoutoplossinginfusie wordt aangepast op basis van de hoeveelheid natrium in de laboratoriumurine die in het systeem wordt ingevoerd, zoals hieronder beschreven). d. Elke keer dat de urineopvangzak wordt geleegd, moet er een monster naar het laboratorium worden gestuurd voor bepaling van de natriumconcentratie. Wanneer het resultaat terugkomt uit het laboratorium, wordt de waarde door een klinisch medewerker in het DMS ingevoerd. Het DMS berekent dan een >aangepaste urineproductiesnelheid>, en het behandelalgoritme zal deze snelheid gebruiken om de infusiesnelheid van de zoutoplossing te bepalen die is geoptimaliseerd voor het natriumgehalte in de urine van de patiënt. Dit proces wordt elke keer herhaald als de urinezak wordt geleegd. e. Als de urineproductie voldoet aan de criteria voor een aanhoudende zeer hoge urineproductie, verlaagt het DMS automatisch de dosis diureticum. f. Als de urineproductie van de patiënt gedurende een langere periode onder de gewenste urineproductie daalt, biedt het DMS de onderzoeker de mogelijkheid om de dosisbepaling voor het diureticum iv furosemide te hervatten, mits bij de vorige dosisbepaling de maximale dosis van 200 mg niet werd bereikt. g. Als de urineproductie van de patiënt laag blijft, biedt het DMS de onderzoeker de mogelijkheid om aanvullende therapieën toe te dienen (d.w.z. thiazide- of thiazideachtige diuretica) toedienen of het DMS gebruiken om de zoutoplossingvervanging te verhogen, om de urineproductie van de patiënt te doen toenemen. Opmerking: Patiënten die thuis een hoge dosis orale diureticum krijgen (> 240 mg furosemide, 3 mg bumetanide of mg torsemide per 24 uur), moeten een oraal thiazide/thiazide-achtig diureticum met lange halfwaardetijd toegediend krijgen (10 mg metolazon, 50 mg chloortalidon, 100 mg HCTZ of gelijkwaardig) 2 tot 12 uur vóór aanvang van de Reprieve-therapie. Optimale diuretische therapie (ODT) Overweeg de beste praktijken voor een optimale dosering van diuretica, zoals die zijn aangetoond in recente gerandomiseerde onderzoeken (DOSE, ADVOR, CLOROTIC). Het Reprieve DMS kan een maximale dosis van 1.120 mg furosemide per dag infuseren. Het wordt aanbevolen dat proefpersonen die gerandomiseerd aan ODT worden toegewezen ook de maximale dosis van 1.120 mg furosemide per dag niet overschrijden. Opmerking: Er kan worden overwogen om vooraf een oraal langhalfthiazidediureticum te gebruiken, met een passende aanpassing van de dosis infuusdiureticum bij patiënten die voorafgaand aan deelname aan de studie een hoge dosis lisdiureticum krijgen (>240 mg furosemide, 3 mg bumetanide of 60 mg torsemide) per 24 uur). Reprieve DMS- en ODT-groepen Als standaard achtergrondtherapie worden alle patiënten onderworpen aan een dagelijks 2g-natriumdiet en een beperking van de dagelijkse orale vochtinname tot 2 l, naast een strikte registratie van de vochtinname en -afvoer en het dagelijkse gewicht.

Inschatting van belasting en risico

De risico's verbonden aan het gebruik van infusen en blaascatheters met het Reprieve Decongestion Management System zijn naar verwachting vergelijkbaar met andere procedures waarbij deze katheters worden gebruikt. Er zijn ook risico's verbonden aan over- en onderhydratie, naast de andere risico's bij lisdiureticatherapie voor ADHF-patiënten.

Mogelijke risico's en ongemakken zijn onder meer:

Risico van onderhydratie (verstoorde vochtbalans waarbij uw lichaam minder

vocht heeft dan het nodig heeft):

- Lage urineproductie
- Lage bloeddruk of laag bloedvolume
- Lage niveaus van zout, kalium of andere bestanddelen in het bloed
- Duizeligheid en hoofdpijn
- Spierkrampen
- Gehoorschade
- Nierschade waardoor uw lichaam moeilijker de juiste vochtbalans kan handhaven
- Abnormaal hartritme

Risico van overhydratie (verstoorde vochtbalans waarbij uw lichaam meer vocht opneemt of vasthoudt dan uw nieren kunnen verwijderen):

- Verhoogde urineproductie
- Hoge bloeddruk of hoog bloedvolume
- Moeilijke ademhaling
- Lage niveaus van zout, kalium of andere bestanddelen in het bloed
- Nierschade waardoor uw lichaam moeilijker de juiste vochtbalans kan handhaven
- Abnormaal hartritme

Algemene risico's verbonden aan het Reprieve DMS:

- Allergische reactie op of overgevoeligheid voor het geïnjecteerde diureticum of de zoutoplossing
- Allergische reactie op de infuus catheter voor het diureticum en de zoutoplossing of op de blaascatheter (Foley)
- Complicaties op de injectieplaats voor het diureticum en de zoutoplossing, zoals blauwe plekken, bloedstolsels, pijn, bloedingen, lekkage van diureticum of zoutoplossing in het omringende weefsel of infectie
- Complicaties bij de blaas-katheter voor urineopvang, zoals infectie, pijn of bloeding
- Sepsis, een complicatie van een infectie
- Storing of defect van het Reprieve DMS
- Verwonding of trauma aan de blaas of plasbuis
- Inwendige of uitwendige bloeding
- Verstopping van een bloedvat
- Koorts
- Bloed in uw urine
- Hoog zoutgehalte in het bloed
- Abnormale of onstabiele bloeddruk of hartslag
- Hartaanval
- Pijn of ongemak
- Vocht in de longen
- Verergerend hartfalen of laag hartdebiet
- Laag aantal rode bloedcellen
- Overlijden

Algemene risico's verbonden aan deelname aan het onderzoek:

- Verhoogd risico op infectie of bloedverlies door een groter aantal bloedafnames

Complicaties kunnen zich op elk moment tijdens en na de procedure of tijdens de

follow-up voordoen. De bovengenoemde risico*s kunnen een interventie vereisen om het probleem te verhelpen. Mogelijk zijn er nog andere risico*s die momenteel onbekend en onvoorzien zijn.

Bloedafnames kunnen pijn doen of een bloeduitstorting geven. Per visite nemen we 40 ml bloed af. In totaal wordt in het hele onderzoek geschat 440 ml bloed bij u afgenomen. Deze hoeveelheid geeft bij volwassenen geen problemen.

Er worden urinemonsters genomen voor laboratoriumonderzoek. Gehoortests worden door de patiënt zelf afgenomen met een koptelefoon en een iPad. Elke gehoortest duurt ongeveer 2 minuten.

Contactpersonen

Publiek

Relieve Cardiovascular, Inc.

Fortune Blvd 459
Milford, MA 01757
US

Wetenschappelijk

Relieve Cardiovascular, Inc.

Fortune Blvd 459
Milford, MA 01757
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Gehospitaliseerd met de diagnose van hartfalen, gedefinieerd door de aanwezigheid van ten minste 1 symptoom (dyspneu, orthopneu of oedeem/zwelling) EN 1 teken (perifeer oedeem, ascites, jugulaire veneuze dilatatie).
2. $\geq 4,5$ kg (10 lb) boven het droge gewicht, volgens het historisch gewicht of de inschatting van de zorgverlener.
3. Voorafgaand gebruik van orale lisdiuretica als poliklinische patiënt binnen 30 dagen voorafgaand aan de opname.
4. Patiënten van ≥ 18 jaar die in staat zijn om geïnformeerde toestemming (of uitgestelde toestemming) te geven en zich aan de studieprocedures te houden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Onmogelijkheid om een Foley-katheter of iv katheter te plaatsen of andere urologische problemen die de patiënt blootstellen aan een hoog risico op urogenitaal trauma of infectie bij het plaatsen van een katheter.
2. Hemodynamische instabiliteit zoals gedefinieerd door een van de volgende factoren: systolische bloeddruk <90 mmHg, gebruik van vasopressoren, gebruik van IV-inotropen voor de behandeling van hypotensie (systolische bloeddruk <90 mm Hg) of een vermoed/bevestigd laag hartminuutvolume/shock,, mechanische ondersteuning van de circulatie, ongecontroleerde aritmie, actieve ernstige bloeding, of bevestigde of vermoede cardiogene shock. Opmerking: Bij afwezigheid van bovenstaande voorwaarden is het gebruik van inotropen ter bevordering van de diurese toegestaan.
3. Dyspneu voornamelijk te wijten aan niet-cardiale oorzaken (bijv. ernstige chronische obstructieve longziekte of longontsteking).
4. Acute infectie met aanwijzingen voor systemische betrokkenheid (bijv. klinisch vermoede infectie met koorts of verhoogd aantal witte bloedcellen in het serum).
5. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) <20 ml/min/1,73 m² berekend aan de hand van de MDRD-formule of huidig gebruik van nierfunctieervangende therapie (RRT).
6. Significante obstructie van de linker ventriculaire uitstroom,

ongecorrigeerde complexe aangeboren hartafwijking, bekende ernstige valvulaire stenose, infiltratieve of restrictieve cardiomyopathie, acute myocarditis, type 1 acuut myocardiinfarct dat behandeling vereiste (binnen de voorafgaande week), of enige andere pathologie die naar de mening van de onderzoeker agressieve diurese slecht zou verdragen.

7. Onvermogen om instructies op te volgen of te voldoen aan follow-upprocedures.

8. Andere bijkomende ziekte of aandoening die de onderzoeker niet compatibel acht met de studie, met inbegrip van drugs- of alcoholmisbruik of psychiatrische, gedrags- of cognitieve stoornissen, waardoor de patiënt niet in staat is om de studieinstructies of de follow-upprocedures te begrijpen en na te leven.

9. Ernstige afwijkingen van elektrolyten (bijv. serumkalium $<3,0$ mEq/l, magnesium $<1,3$ mEq/l of natrium <125 mEq/l).

Opmerking: Deze zijn gebaseerd op referentie- of screeningtests. Proefpersonen van wie de elektrolytenniveaus zijn aangevuld, kunnen niet opnieuw worden geëvalueerd voor opname in de studie.

10. Aanwezigheid van actieve COVID-19-infectie.

11. Inschrijving in een andere interventionele studie tijdens de deelname aan het onderzoek.

12. Onvermogen om terug te keren voor follow-upafspraken voor de studie.

13. Levensverwachting minder dan 3 maanden.

14. Vrouwen die zwanger zijn of zwanger kunnen worden.

Zwangerschap moet worden uitgesloten en de proefpersoon moet er alles aan doen om niet zwanger te raken.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 17-05-2024
Aantal proefpersonen: 10
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Reprieve DMS
Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-03-2024
Soort: Eerste indiening
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
ClinicalTrials.gov	NCT05174312
CCMO	NL84955.000.23