

Protocol CKI-301 KW-3902IV bij de behandeling van patiënten met acuut hartfalen

Een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek naar de effecten van KW-3902 injecteerbare emulsie op de signalen en symptomen van hartfalen en naar de nierfunctie bij voor volumeoverbelasting gehospitaliseerde patiënten met acuut hartfalen en nierinsufficiëntie waarvoor intraveneuze diureticabehandeling nodig is.

Gepubliceerd: 08-06-2007 Laatste bijgewerkt: 10-05-2024

De doelstellingen van dit onderzoek bestaan uit het evalueren van het effect van KW-3902IV samen met intraveneuze (IV) lisdiuretica therapie op tekenen en symptomen van hartfalen, aanhoudend niet functioneren van de nieren, ziektecijfer en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON31704

Bron

Verkorte titel

PROTECT-1

Aandoening

- Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

acuut hartfalen / acute hartzwakte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: NovaCardia, Inc. (a wholly owned subsidiary of Merck & Co., Inc.)

Overige ondersteuning: NovaCardia;Inc. (a wholly owned subsidiary of Merck & Co.;Inc.)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: - Acuut Hartfalen, - Behouden/beschermen nierfunctie, - Combinatietherapie met IV furesomide

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Een gerangschikt resultaat bestaande uit:

- behandelingssucces,
- toestand van de patiënt ongewijzigd of
- behandeling faalt

(definities zie protocol pagina 30 en 31).

Secundaire uitkomstmaten

- Tijd tot overlijden of heropname in het ziekenhuis voor cardiovasculaire- of nier aandoeningen tot en met Dag 60.
- Aantal patiënten met aanhoudende nierinsufficiëntie, gedefiniëerd als een

toename van SCr van ≥ 0.3 mg/dL vanaf randomisatie tot dag 7, bevestigd op dag 14, of de aanvang van hemofiltratie of dialyse tot en met dag 7.

(pagina 31 protocol)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Deze studie wordt uitgevoerd om na te gaan of toediening van KW-3902IV samen met intraveneuze lisdiuretica bij patiënten met acuut hartfalen en nierinsufficiëntie resulteert in een verbetering van de tekenen en symptomen van hartfalen en nierinsufficiëntie.

Bij patiënten met acuut hartfalen is diurese het therapeutisch doel. Diuretica veroorzaken echter vaak een vicieuze cirkel van verslechterende nierfunctie en verminderend diuretisch effect.

Diuretica zorgen er dus voor dat de nieren meer vocht uitscheiden, maar daardoor stijgen de natriumconcentraties in de nieren, hetgeen resulteert in een verminderd vochtverlies (dit gebeurt automatisch). KW-3902 zorgt er nu voor dat bepaalde receptoren die instaan voor dit mechanisme geblokkeerd worden, waardoor de diuretische werking van de diuretica blijft bestaan en verbetert en de nieren gespaard blijven.

Doel van het onderzoek

De doelstellingen van dit onderzoek bestaan uit het evalueren van het effect van KW-3902IV samen met intraveneuze (IV) lisdiuretica therapie op tekenen en symptomen van hartfalen, aanhoudend niet functioneren van de nieren, ziektecijfer en sterftcijfer, en de veiligheid bij patiënten die zijn opgenomen in het ziekenhuis met AHF, volumeoverbelasting en nierinsufficiëntie. Het in het kader van dit onderzoek inschatten en vergelijken van het gebruik van medische middelen en de directe medische kosten van patiënten die worden behandeld met KW-3902IV en placebo.

Onderzoeksopzet

Multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, parallele groepen, placebo-gecontroleerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tijdens de pilootfase werden er vier behandelgroepen dubbelblind beoordeeld. 1. Placebo 2.

KW-3902IV; 10 mg 3. KW-3902IV; 20 mg 4. KW-3902IV; 30 mg Op basis van de gegevens verkregen in de pilootfase zijn doseringen 10 mg en 20 mg van KW-3902IV afgevalen voor de hoofdfase van de studie. Tijdens de hoofdfase van de studie zullen er twee behandelgroepen dubbelblind worden beoordeeld. 1. Placebo 2. KW-3902IV; 30 mg Het onderzoeksgeneesmiddel (placebo of 30 mg KW-3902IV) zal dagelijks gedurende 3 dagen worden toegediend als een 4-uur durend infuus. Het infuus begint zo snel als mogelijk na randomisatie, bij voorkeur in de ochtenduren en wordt daarna dagelijks op ongeveer hetzelfde tijdstip herhaald gedurende 3 dagen of tot aan het ontslag uit het ziekenhuis, afhankelijk welke situatie eerder optreedt. Het onderzoeksgeneesmiddel moet toegediend worden minimaal 15 uur na afloop van de eerdere toediening. Om blinding te garanderen, zullen alle doseringen van het onderzoeksgeneesmiddel worden toegediend in hetzelfde totale dosisvolume.

Inschatting van belasting en risico

- Patiënten zijn reeds opgenomen voor acuut hartfalen en krijgen de standaardbehandeling. Indien zij deelnemen aan de studie wordt de standaardbehandeling in combinatie met de studiebehandeling voortgezet.
- Bloednames gebeuren in principe standaard, voor de studie wordt elke morgen een bloedmonster genomen voor analyse in een centraal laboratorium (op dagen 1-7 en dag 14). De screeningwaarden worden bepaald aan de hand van de standaardbloedname bij opname.
- Patiënten wordt gevraagd op dag 14 en 60 (telefonisch contact) een vragenlijst in te vullen (duurt maximaal 10 minuten)
- Patiënten worden dagelijks (dagen 1-7 en dag 14) onderzocht (standaard lichamelijk onderzoek) en 2 vragen over hun kortademigheid en algemeen welzijn worden gesteld om de primaire onderzoeksvariabele te beoordelen.

Contactpersonen

Publiek

NovaCardia, Inc. (a wholly owned subsidiary of Merck & Co., Inc.)

126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0900
USA

Wetenschappelijk

NovaCardia, Inc. (a wholly owned subsidiary of Merck & Co., Inc.)

126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0900

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)

Zie ook pagina's 46 en 47 van het protocol

1. Vermogen om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven of dat dit door een wettelijk bevoegde vertegenwoordiger gedaan kan worden
2. Man of vrouw van 18 jaar of ouder
3. Voorgeschiedenis van hartfalen gedurende minimaal 14 dagen waarvoor diuretische behandeling voorgeschreven is
4. Opname in ziekenhuis voor AHF waarbij een IV diureticabehandeling nodig is. AHF wordt gedefinieerd als een dyspnoe in rust of bij minimale inspanning en tekenen van vloeistofoverbelasting bij ten minste één van de volgende punten op het moment van de randomisatie:
 - JVP >8 cm, of
 - Rhonchi $\geq 1/3$ van de longvelden, die niet opklaren met hoesten, of
 - $\geq 2+$ perifeer oedeem of presacraal oedeem
5. Randomisatie mogelijk binnen 24 uur na aanmelding in het ziekenhuis (waaronder ook de initiële opname bij de Eerste Hulp). Studie medicatie toediening moet zo snel als mogelijk starten na randomisatie, bij voorkeur in de ochtend.
6. Geënticipeerde behoefte aan IV furosemide ≥ 40 mg/dag (of een gelijkwaardige dosis IV lisdiureticum) voor ten minste 24 uur na aanvang van het onderzoeksgeneesmiddel
7. Verstoorde nierfunctie bij opname gedefinieerd als een creatinineklaring tussen de 20-80 ml/min berekend met de Cockcroft-Gaultvergelijking voor het schatten van de creatinineklaring (gecorrigeerd voor lengte bij patiënten met oedeem, ≥ 100 kg)
8. Systolische bloeddruk >95 mmHg (proefpersonen met systolische bloeddruk van 90-94 mmHg bij randomisatie mogen meedoen, als hun gebruikelijke systolische bloeddruk metingen consistent binnen deze range liggen en ze klinisch stabiel zijn)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Zie ook pagina's 47-49 van het protocol

9. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven. Bij vruchtbare vrouwen moet voor inclusie een negatieve urine- of serumzwangerschapstest verkregen worden
10. Acute contrastgeïnduceerde nefropathie
11. Temperatuur $>38^{\circ}\text{C}$ (oraal of equivalent) of sepsis of actieve infectie waarvoor behandeling met IV anti-biotica nodig is
12. Serumkalium $<3,5$ mEq/l ($3,0$ - $3,4$ mEq/l wordt toegestaan indien parenteraal een kaliumsupplement wordt toegediend)
13. Huidige of geplande IV-therapie voor AHF met positief-inotrope middelen, vaatvernauwers, vaatverwijders of mechanische ondersteuning (ballonpomp in aorta, endotracheale intubatie, ventriculair hulpsysteem) met uitzondering van IV nitraten
14. BNP <500 pg/ml of NT-pro-BNP <2000 pg/ml
15. Huidige of geplande behandeling met ultrafiltratie, hemofiltratie of dialyse
16. Ernstige longaandoening (zoals blijkt door eerdere ziekenhuisopname of door huidige behoefte aan orale steroidale toediening, huidige behandeling met IV steroiden of een voorgeschiedenis van CO_2 retentie of intubatie voor acute exacerbatie)
17. Significante hartklepziekte met stenose (ernstige isthmusstenose, mitralisstenose)
18. Harttransplantatie ondergaan of kandidaat voor harttransplantatie
19. Klinisch bewijs van acuut coronair hartsyndroom in de periode 2 weken voor de screening
20. AHF door significante aritmieën (ventriculaire tachycardie, bradyaritmieën met een langzame ventriculaire respons [<45 slagen per minuut] of atriale fibrillatie/flutter met een snelle ventriculaire respons van >120 slagen per minuut)
21. Acute myocarditis of hypertrofe obstructie, restrictieve of constrictieve cardiomyopathie. De restrictieve patronen die worden waargenomen op de Doppler vallen niet onder dit criterium.
22. Bekende leverstoornis (totale bilirubine >3 mg/dl, albumine $<2,8$ mg/dl of verhoogde ammoniakniveaus, indien onderzocht)
23. Niet-cardiaal longoedeem, waaronder een veronderstelde sepsis
24. Toediening van een onderzoeksgeneesmiddel of -instrument of deelname aan een ander onderzoek binnen 30 dagen voor de randomisatie
25. Huidige of verwachte behandeling met atanazavir, clarithromycine, indinavir, itraconazol, ketaconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin of voriconazol
26. Systolische bloeddruk >160 mmHg bij randomisatie
27. Onvermogen om instructies op te volgen of te voldoen aan de follow-up procedures
28. Allergie voor sojaolie of eieren of benzodiazepines
29. Voorgeschiedenis van toevallen (behalve koorstaanval)
30. Beroerte in de afgelopen 2 jaar
31. Voorgeschiedenis van of huidige hersentumor met eender welke oorzaak
32. Hersenchirurgie in de afgelopen 2 jaar
33. Encefalitis/meningitis in de afgelopen 2 jaar
34. Voorgeschiedenis van open hoofdtrauma
35. Gesloten hoofdletsel met verlies van bewustzijn langer dan 30 minuten in de afgelopen 2 jaar

- 36. Voorgeschiedenis drugs of alcohol verslaving van of risico op alcoholontwenningaanvallen
- 37. Vergevoerde ziekte van Alzheimer
- 38. Vergevoerde multipale sclerose
- 39. Hgb <8 g/dL, of Hct <25%, of de behoefte aan bloedtransfusie
- 40. Eerdere behandeling met KW-3902

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-06-2007
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	KW3902-IV
Generieke naam:	[3,7-dihydro-1,3-dipropyl-8-(tricyclo[3.3.1.0 ^{3,7}]nonyl-1H-purine-2,6-dione]: selectieve adenosine A1

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	08-06-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-05-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-10-2008
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	ID
EudraCT	EUCTR2007-001407-37-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00328692
CCMO	NL17472.042.07