

Geindividualiseerde behandeling voor het verbeteren van de soepelheid van de linker hartkamer bij hartfalen met een behouden ejectie fractie.

Een 35-weken durende, prospectieve, dubbelblind gecontroleerde gerandomiseerde 2x2 crossover fase II studie, welke het effect onderzoekt van behandeling met eenmaal daags dapagliflozine 10mg op de linker ventrikel distensibiliteit.

Gepubliceerd: 06-04-2020 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Doel is om het effect van dapagliflozine 10mg 1dd te evalueren op linker ventrikel distensibiliteit in patiënten met "vroeg" HFpEF. Hierbij wordt "vroeg" gedefinieerd als afwezigheid van belangrijke myocardiale fibrose (MRI...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49053

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

STADIA-HFpEF studie

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

HFpEF; diastolisch hartfalen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: OLVG

Overige ondersteuning: AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Diastole, Hartfalen, Natriuretische peptiden, Stijfheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Verandering in echocardiografisch bepaalde E/E'/LVEDV na 13 weken behandeling met dapagliflozine 10mg 1dd.
- Verandering in echocardiografisch bepaalde mean LV E' na 13 weken behandeling met dapagliflozine 10mg 1dd.

Secundaire uitkomstmaten

- Verandering in afstand bij 6 minuten looptest na 13 weken behandeling met dapagliflozine 1dd 10mg.
- Verandering in Kwaliteit van leven vragenlijst KCCQ na 13 weken behandeling met dapagliflozine 1dd 10mg.
- Verandering van serum NT-proBNP, collageen, nierfunctie, inflammatoire markers na 13 weken behandeling met dapagliflozine 1dd 10mg.
- Verandering van echocardiografisch bepaalde Linker atrium dimensies en

functie, additionele diastolische LV functie parameters (E/E'), systolische LV

functie en pulmonale druk na 13 weken behandeling met dapagliflozine 1dd 10mg.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hartfalen met behouden ejectiefractie (HFpEF) is momenteel de oorzaak voor >50% van alle patiënten met hartfalen en de prevalentie van HFpEF, ten opzichte van hartfalen met een verminderde ejectiefractie (HFrEF) stijgt met 1% per jaar. De prognose van patiënten met HFpEF is vergelijkbaar met die van patiënten met HFrEF, met een 5-jaars mortaliteit tot 75%. Echter, de huidige medicamenteuze behandeling van hartfalen verbetert de uitkomsten niet bij patiënten met HFpEF, in tegenstelling tot HFrEF. Dit komt mede doordat de onderliggende pathofysiologie van HFpEF nog onvoldoende wordt begrepen, door heterogeniteit in patiënten en door suboptimaal studie design. In de toekomstige behandeling van HFpEF is het daarom van belang om te veranderen van een "one size fits all" benadering naar een meer geïndividualiseerde behandeling, gebaseerd op patiënt fenotypering en differentiatie tussen verschillende pathofysiologische processen.

HFpEF wordt gekarakteriseerd door een afgenomen diastolische linker ventrikel (LV) distensibiliteit. De diastolische LV distensibiliteit wordt op myocardiaal niveau bepaald door enerzijds elastische karakteristieken van de hartspiercel (cardiomyocyt) en anderzijds de verschillende eiwitten aanwezig in de extracellulaire matrix (ECM). In de ECM wordt dit voornamelijk bepaald door collageen. Regulatie van de totale hoeveelheid collageen, expressie van collageen type I en de mate van collageen crosslinking zijn gekoppeld aan de mate van diastolische dysfunctie en de uitkomsten bij patiënten met HFpEF. Naast de ECM, speelt een afgenomen compliantie vanuit de cardiomyocyt tevens een belangrijke rol in het ontwikkelen van verlaagde diastolische LV distensibiliteit bij patiënten met HFpEF. Het elastische sarcomeer eiwit titine speelt een hoofdrol in het bepalen van de soepelheid van de individuele cardiomyocyt. Titine werkt als een bidirectionele veer en is verantwoordelijk voor de vroeg-diastolische terugslag en laat-diastolische uitrekbaarheid. De titine-gebaseerde cardiomyocyttaire compliantie ontstaat door verandering in expressie van stugge (N2B) en compliante (N2BA) isovormen en door modificaties, zoals fosforylering en oxidatieve veranderingen van het N2B segment. Fosforylering van titine door proteïne kinase G (PKG) verhoogt per acuut de compliantie. Myocardiale PKG activiteit resulteert uit activatie door de second messenger cyclisch guanosine monofosfaat (cGMP), dat op zijn beurt gegenereerd wordt door upstream activatie via natriuretische peptiden (NP) of via stikstofoxide (NO).

In HFpEF is de myocardiale cGMP-PKG signaal transductie cascade verminderd op

basis van afgenomen biologische beschikbaarheid van NP en NO. Hierdoor wordt de PKG-gemedieerde titine fosforylering geremd, wat resulteert in verhoogde stijfheid van de cardiomyocyt.

Recente experimentele studies demonstreren dat sodium glucose cotransporter 2 (SGLT 2)-remmers gunstige pleiotrope effecten hebben in het myocard, zoals verbetering van inflammatie, oxidatieve stress, remodeling en mitochondriale functie. Dapagliflozine verbeterde in eerder onderzoek de echocardiografisch bepaalde LV vullingsdrukken bij patiënten met type 2 diabetes mellitus (T2DM) met stabiel hartfalen na 6 maanden behandeling. In cardiomyocyten, geïsoleerd uit LV biopten van patiënten met HFpEF verbeterde empagliflozine de cardiomyocyttaire stijfheid door toegenomen fosforylering van myofilamentaire eiwitten, waaronder titine. Daarnaast is de positieve werking van SGLT2-remmers op directe relaxatie van de myocardcellen in verschillende experimentele studies aangetoond.

Het NT-proBNP is in patiënten met HFpEF lager dan in patiënten met HFrEF. In 25 tot 30% van de patiënten met HFpEF is er zelfs sprake van een volledig normale NT-proBNP waarde. Dit kan worden verklaard door de lage LV wandspanning bij concentrische LV remodeling en/of hypertrofie, een verhoogde hoeveelheid epicardiaal vet en door metabole comorbiditeiten die zorgen voor een relatieve NP deficiëntie.

De hoogte van NT-proBNP waarden is lineair geassocieerd met een slechtere prognose in patiënten met HFpEF. Daarnaast blijkt de hoogte van NT-proBNP waarden geassocieerd te zijn met therapeutische uitkomsten. In twee grote HFpEF fase 3 studies, met overall neutrale uitkomsten, hadden alleen patiënten met een relatief lage NT-proBNP waarde echter een significante verbetering van het primaire eindpunt.

Daarnaast is NT-proBNP positief gecorreleerd met myocardiale fibrose, bepaald door middel van cardiale MRI met T1 mapping. Op deze wijze kan NT-proBNP aldus een rol spelen in de pathofysiologische stratificatie en de potentiële therapeutische responsiviteit van patiënten met HFpEF.

Doel van het onderzoek

Doel is om het effect van dapagliflozine 10mg 1dd te evalueren op linker ventrikel distensibiliteit in patiënten met "vroeg" HFpEF. Hierbij wordt "vroeg" gedefinieerd als afwezigheid van belangrijke myocardiale fibrose (MRI bepaalde extracellulair volume (ECV) <29%).

Onderzoekopzet

HFpEF patiënten zullen gerandomiseerd worden volgens een 2x2 crossover design. Patiënten worden gerandomiseerd naar placebo of dapagliflozine 10mg 1dd. Dit zullen zij 13 weken gebruiken, waarna een wash-out periode volgt van 8 weken. Vervolgens zullen de patiënten die de eerste periode dapagliflozine kregen na de wash-out periode de placebo krijgen voor 13 weken. Patiënten die de eerste periode placebo hebben ontvangen, zullen na de wash-out periode 13 weken

dapagliflozine 10mg 1dd gebruiken.

Er zullen visites plaatsvinden in week 0 (baseline), week 1, 3, 6, 13, 22, 23, 25, 28 en 35. Bij 4 van deze visites zal een echocardiogram gemaakt worden ter evaluatie van de primaire uitkomst.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten zullen een periode van 13 weken dapagliflozine 1dd 10mg ontvangen en een periode van 13 weken een placebo. Tussen deze periodes in zal er een wash-out periode van 8 weken zijn.

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor patiënten bestaat met name uit de studie visites, waarbij er 4 keer een echocardiogram en 10 keer een bloedafname verricht zal worden. Daarnaast wordt van patiënten verwacht dat zij compliant zijn aan de studiemedicatie.

De risico's bij patiënten die deelnemen aan de studie zullen zo laag mogelijk zijn door goede screening en beoordeling van in- en exclusiecriteria. Alle patiënten zullen de reeds voorgeschreven cardiovasculaire medicatie continueren.

De algemene veiligheid van dapagliflozine is uiteengezet in de investigator brochure (IB).

Dapagliflozine is momenteel geregistreerd voor het gebruik bij patiënten met diabetes mellitus type 2 (T2DM). In deze studie wordt het effect van dapagliflozine bij patiënten met HFpEF onderzocht, onafhankelijk van de aanwezigheid van T2DM. Echter, DM is een veelvoorkomende risicofactor voor HFpEF, waardoor verwacht wordt dat een groot deel van de patiënten in deze studie T2DM zullen hebben.

Patiënten met T2DM zullen de reeds gestarte medicatie hiervoor continueren. Gezien het glucoseverlagende effect van dapagliflozine, zal de serum glucose waarde bij deze patiënten gecontroleerd worden gedurende de studie, zodat DM medicatie indien nodig aangepast kan worden.

Verder is het ontstaan van een diabetische ketoacidose (DKA) een zeer zeldzame, mogelijke bijwerking van SGLT2-remmers. Patiënten met DM zullen geïnstrueerd worden om direct contact op te nemen met een arts indien er sprake is van klinische symptomen passend bij DKA (polydipsie, polyurie, misselijkheid, overgeven, hoofdpijn).

Vanwege de selectie van vroege HFpEF patiënten en de verwachte positieve effecten van dapagliflozine in deze patiëntengroep, zullen patiënten mogelijk minder klachten van hartfalen ervaren.

Contactpersonen

Publiek

OLVG

Oosterpark 9
Amsterdam 1091AC
NL

Wetenschappelijk

OLVG

Oosterpark 9
Amsterdam 1091AC
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. Leeftijd ≥ 18 jaar tijdens screening.
2. Symptomatisch chronisch hartfalen én:
 - NYHA klasse II-IV
 - Behouden linker ventrikelfunctie, gedefinieerd als LVEF $\geq 50\%$ en LV eind-diastolische volume index $< 97 \text{ ml/m}^2$
 - Bewijs van diastolische dysfunctie met daarbij minstens 1 van de volgende 5 criteria:
 - 1) H2FPEF score ≥ 6 ;
 - 2) HFA-PEFF score ≥ 5 ;
 - 3) Voldoet aan Paulus criteria 2007
 - 4) Pulmonale wedge druk $> 15 \text{ mmHg}$ in rust of $> 25 \text{ mmHg}$ bij inspanning, bepaald

tijdens een rechtszijdige hartcatheterisatie.

5) Voldoet aan ASE/EACVI 2009 aanbevelingen voor diastolische dysfunctie.

3. Extracellulair volume van LV <29%, bepaald middels cardiale MRI T1.

4. Dosering van orale diuretica, indien voorgeschreven volgens huidige richtlijnen, dient stabiel te zijn voor minstens 1 week voor baseline visit.

5. Getekend en gedateerd informed consent, volgens GCP en lokale regelgeving.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. (Voorgeschiedenis van) Verminderde systolische ejectiefractie (<50%).

2. Obstructief coronairlijden met bewezen ischemie.

3. Myocardinfarct (verhoogde cardiale enzymen gecombineerd met symptomen van ischemie of nieuwe ischemische ECG veranderingen), coronaire bypass operatie of andere major cardiovasculaire operatie, CVA of TIA 90 dagen voor screening visite.

4. Meer dan milde klepstenose.

5. Meer dan matige aorta- en/of mitralisklepinsufficiëntie.

6. Cardiomyopathie gebaseerd op infiltratieve ziekte (bijv amyloidose), stapelingsziekten (bijv hemochromatose, Fabry), musculaire dystrofie, cardiomyopathie met reversibele oorzaak (stress cardiomyopathie), hypertrofische (obstructieve) cardiomyopathie of bekende pericardiale constrictie.

7. Voorgeschiedenis van mitralisklepplastiek of -vervanging.

8. Atriumfibrilleren of atriumflutter met een hartslag van >110 slagen/min in rust, gedocumenteerd op ECG bij screening.

9. Acute decompensatio cordis met indicatie voor behandeling met intraveneuze lisdiuretica.

10. Systolische bloeddruk van ≥ 180 mmHg (bevestigd met tweede meting na 5 minuten). Als de systolische bloeddruk >150 mmHg en <180 mmHg is, moet patiënt minstens 3 antihypertensiva krijgen tijdens screening of baseline visite.

11. Symptomatische hypotensie en/of een systolische bloeddruk <100 mmHg bij screening of baseline visite.

12. Nierfunctiestoornis met een eGFR <30 ml/min/1.73 m².

13. Aanwijzingen voor leverziekte, gedefinieerd als serum level ALAT, ASAT of alkalisch fosfatase hoger dan 3x de upper limit van normaal (gemeten bij screening) of voorgeschiedenis van levercirrose met aanwijzingen voor portale hypertensie zoals varices.

14. Hemoglobine <9 g/dl bij screening.

15. Chronische obstructieve pulmonale ziekte (COPD) met GOLD klasse >2 .

16. Longfunctietest met FEV1/FVC $<80\%$.

17. Primaire pulmonale arteriële hypertensie.

18. Type 1 Diabetes Mellitus.

19. Voorgeschiedenis van ketoacidose.

20. Voorgeschiedenis van gastro-intestinale chirurgie of gastro-intestinale ziekte die, volgens beoordeling van de onderzoeker, de opname van de studiemedicatie zouden kunnen belemmeren.
21. Een actieve maligniteit of verdenking op maligniteit of voorgeschiedenis van maligniteit binnen 2 jaar voor screening, behoudens adequaat behandelde basaalcelcarcinoom of in situ cervixcarcinoom of laag risico prostaatcarcinoom (Gleason score van ≤ 6 en stage T1c of T2a).
22. Ziekte anders dan hartfalen waardoor de levensverwachting minder dan een jaar is.
23. Gebruik van SGLT-2 inhibitor of gecombineerde SGLT-1 en -2 inhibitor binnen 3 maanden voorafgaand aan screening visite. Staken van SGLT-2 inhibitor of gecombineerde SGLT-1 en -2 inhibitor om deel te kunnen nemen aan de studie is niet toegestaan.
24. Deelname aan andere medicatie- of device-studie.
25. Zwangerschap of borstvoeding op moment van screening.
26. Chronische alcohol of drugs abususes, of enig andere reden waarom de patiënt, naar inschatting van de onderzoeker, onbetrouwbaar is in studiedeelname.
27. Bekende allergie of overgevoeligheid voor dapagliflozine of een andere SGLT-2 remmer.
28. Ieder ander klinische situatie die de patiëntveiligheid in gevaar kan brengen tijdens deelname aan deze studie of waardoor niet aan het studieprotocol gehouden kan worden.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	03-09-2020

Aantal proefpersonen: 26
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Forxiga
Generieke naam: Dapagliflozine
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-04-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 20-08-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2019-004552-11-NL

Register

CCMO

ID

NL72196.018.19