

TAILOR-AHF: een gerandomiseerd onderzoek naar een op maat gemaakt diuretica algoritme bij acuut hartfalen patiënten.

Gepubliceerd: 18-10-2022 Laatste bijgewerkt: 04-07-2024

Primaire doelstelling: onderzoeken of een op maat gemaakt diuretisch algoritme op basis van Ur-Na een positief effect heeft op een samengesteld eindpunt van mortaliteit, HF events (HFE) en een verandering in kwaliteit van leven (QoL) (beoordeeld met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53791

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TAILOR-AHF trial

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

hartfalen, pompfalen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Zuyderland Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Er is geen sprake van financiering

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acute kortademigheid, Acuut hartfalen, Diuretica, urine natrium

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Een hierarchisch samengesteld eindpunt beoordeeld middels een win-ratio bestaande uit: i) sterfte 90 dagen na ziekenhuisopname; ii) HF-events 90 dagen na ziekenhuisopname inclusief ziekenhuisopname (zie definitie hieronder bij secundaire eindpunten); en iii) Kwaliteit van leven gemeten met behulp van de Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire totale symptoomscore (KCCQ-TSS) 90 dagen na ziekenhuisopname (afkapwaarde op een verschil 4 van baseline tot 90 dagen follow-up).

De win-ratio prioriteert volgens bovenstaande volgorde, dus overlijden heeft prioriteit over HF events en HF events hebben prioriteit over kwaliteit van leven. De voorwaarden voor een 'win' staan gedefinieerd in tabel 2 in het onderzoeksprotocol.

Secundaire uitkomstmaten

- Delta NT-proBNP van opname tot ontslag: beoordeeld door op ELISA gebaseerde bloedevaluatie (Roche Diagnostics), klinisch gemeten en dus niet-geblindeerd op dag van opname en dag van ontslag (of dag -1 tot max -2); en op 90 dagen.
- Succesvolle decongestie op dag 3 (range 2 - 4) en bij ontslag (% van patienten); gedefinieerd als een klinische congestie score van 2 of minder en NYHA I - II (als NYHA > 2 maar klinische congestie is beperkt, aanvullende diagnostiek wordt geadviseerd om de aard van de dyspnoe vast te stellen en adequate

decongestie te bevestigen. • Delta klinische congestie score van opname tot ontslag; • Quality of Life score: beoordeeld door KCCQ vragenlijst; • Bijwerkingen (veiligheid): heropnames door alle oorzaken na 90 dagen, mortaliteit door alle oorzaken en CV mortaliteit na 90 dagen en 1 jaar, (symptomatische) hypotensie, hypokaliëmie, UWI's, flebitis, atriumfibrilleren, val/trauma en gedecompenseerd hartfalen; • Mortaliteit (alle oorzaken) en (hartfalen) heropnames op 14 dagen na initiële opname; • verergering van nierfalen, beoordeeld als continue variabele van het verschil in creatinine vanaf baseline (in groepen van 10%) • De noodzaak tot dialyse tijdens de opname of tijdens 90 dagen FU; • Levensdagen buiten het ziekenhuis (bij 90 dagen FU); • Tijd tot eerste hartfalen hospitalisatie en aantal hartfalen hospitalisaties; • Aantal poliklinische bezoeken in de eerste 90 dagen FU; • Aantal verslechterende HF events bij 90 dagen FU; d.w.z. een optelsom van i) een >2 maal hogere dosis orale lisdiuretica, ii) de noodzaak van iv toediening van lisdiuretica, iii) ziekenhuisopname voor AHF; • Verschil in gewicht (in kg) van opname tot ontslag.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Acuut hartfalen

Opnames voor acuut hartfalen (AHF) zijn niet alleen prevalent - 30.985 in Nederland in 2018 - maar ook een grote financiële last vanwege de opnameduur (gemiddelde 6.3 dagen in 2006 in een VS Medicare registry; 9.7 dagen in Maastricht UMC in 2019). De totale kosten voor hartfalen in Nederland wordt geschat op 817 miljoen euro in 2017; deze kosten komen met name uit opnames, welke verantwoordelijk zijn voor tweederde van de totale hartfalen kosten. Hierbovenop hebben patiënten na een hartfalen opname een verhoogd risico op

korte-termijn sterfte (4-9% tijdens de opname, 11-21% binnen 30 dagen, 17-27% binnen een jaar) en heropnames (16-21% binnen 30 dagen; 31-44% binnen een jaar). De nu al hoge - en verder toenemende - prevalentie van hartfalen zal alleen maar meer druk zetten op de reeds bestaande schaarste in middelen.

Noodzaak tot een op maat gemaakt algoritme

Behandeling van AHF bestaat met name uit diuretice ter ontwatering, door het verhogen van renaal water en natrium uitscheiding. Vroeg starten met diuretica en adequate of 'complete' ontwatering zijn gunstige factoren met betrekking tot her-opnames en mortaliteit. De klinische praktijk laat zien dat dit vaak lastig te bereiken is doordat het zeer moeilijk te voorspellen is hoe een individu reageert op diuretica. Dit maakt het lastig om het juiste diureticum te kiezen in de juiste dosering voor voldoende ontwatering. Er is door een randomized trial al gekeken naar hoge versus lage doseringen lisdiuretica en bolus versus continue toediening. Beide interventies lieten geen verbetering in patient gerelateerde of klinische eindpunten zien. Dit onderzoek werd belemmerd door cross-over omdat de behandelend artsen vrij waren om de dosis diuretica aan te passen (en dit ook deden in de 'lage dosering' arm).

Te agressief ontwateren kan gevaarlijk zijn omdat het een achteruitgang in nierfunctie kan veroorzaken. Er is dus behoefte aan een individuele, op maat gemaakte benadering welke rekening houdt met de reactie van patienten op diuretica.

Een op maat gemaakte benadering welke gebruik maakt van urine natrium (Ur-Na) is recent voorgesteld door een working group paper, en werd benoemd in de Europese clinical practice guidelines. De guideline stelt echter dat dit "algoritme" volledig gebaseerd is op expert opinion. Observationele studies hebben laten zien dat Ur-Na diuretische respons kunnen voorspellen, en ontwatering bespoedigen. Vooralsnog heeft geen enkele studie de relatie tot harde klinische eindpunten onderzocht, en is een benaderingswijze obv Ur-Na nooit vergeleken met een controlegroep. De noodzaak voor nader onderzoek naar dit algoritme wordt bevestigd door verschillende lopende initiatieven: i) een lopende multicenter studie naar deze benadering (ENACT-HF), deze studie is echter niet gerandomiseerd en het primaire eindpunt is niet klinisch (natriurese na 1 dag); ii) een lopende single-center studie in UMC Groningen (PUSH-AHF) welke een intenser algoritme gebruikt in een single center setting, wat het moeilijk maakt de resultaten te extrapoleren naar niet academische centra; iii) een aangekondigde randomized trial in de VS, hiervan zijn de resultaten moeilijk extrapoleerbaar omdat de zorg anders is ingericht dan in Nederland. Het ontbreekt dus nog aan een voldoende gepowered onderzoek met klinische eindpunten naar deze benaderingswijze, inclusief kosten-effectiviteitsanalyse. Dit is nodig om voldoende niveau van bewijskracht (B) te bereiken om implementatie in medische praktijk te ondersteunen. Zeker aangezien het meer inspanning vraagt van de betrokken medisch professionals, aangezien er nu iedere 6 uur een aanpassing gedaan wordt in de dosis, in plaats van de gebruikelijke eens per dag. Daarnaast is het van belang dat er onderzoek gedaan

wordt naar veiligheidsrisico's, zoals het verslechteren van de nierfunctie. Samenvattend worden diuretica op dagelijkse basis voorgeschreven in ieder Nederlands ziekenhuis aan onze 32.500 jaarlijks opgenomen hartfalen patiënten. De individuele respons naar deze diuretica verschilt enorm, terwijl er onvoldoende onderwijs is voor een individueel doseringsalgoritme. De hypothese is dat een op maat gemaakt, intensief algoritme op basis van urinenatrium kan helpen met het individualiseren van de dosering.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: onderzoeken of een op maat gemaakt diuretisch algoritme op basis van Ur-Na een positief effect heeft op een samengesteld eindpunt van mortaliteit, HF events (HFE) en een verandering in kwaliteit van leven (QoL) (beoordeeld met de Kansas city cardiomyopathie vragenlijst totale symptoom score (KCCQ-TSS) van ≥ 5 punten) versus standaard klinische zorg bij patiënten die in het ziekenhuis zijn opgenomen met AHF. Secundaire doelstelling(en): i) Aantonen van het effect van dit algoritme op de afzonderlijke eindpunten die zijn opgenomen in de gecombineerde primaire eindpunten (d.w.z. mortaliteit en CV mortaliteit, HF-events, HF-heropnames en QoL na KCCQ), effectiviteit van decongestie op basis van een congestiescore, dagen in leven buiten het ziekenhuis en verandering in N-terminaal Pro-Brain Natriuretisch Peptide vanaf baseline (dag van opname) tot ontslag (dag van ontslag $\pm$ 2 dagen) ii) Aantonen van de veiligheid van dit protocol in termen van verergering van nierfalen iii) Zorgverbruik: aantal poliklinische en klinische bezoeken gedurende 90 dagen follow-up iv) Voorzien in een implementatieplan voor de klinische praktijk. v) Het correleren van het spot urine natrium 2 uur na toediening bolus lisdiuretica met totaal 8-uurs urineverzameling en urine chloride vi) het correleren van urine kalium met behandel respons (interactieanalyse met MRA) vii) subgroep analyses, te weten GFR ≥ 30 versus < 30 ml/min, leeftijd ≥ 75 versus < 75 , geslacht en reeds gekend hartfalen versus 'de novo' hartfalen.

Onderzoeksopzet

Design: single-center, gerandomiseerde, enkelblinde, geblindeerde eindpuntstudie.

Individuele randomisatie wordt uitgevoerd omdat clusterrandomisatie te veel bias zal introduceren omdat er slechts een beperkt aantal clusters kan worden gecreëerd op onze afdeling.

Blinding: Dit ontwerp verhindert blinding van de behandelende artsen/verpleegkundigen, aangezien de behandelende arts de Ur-Na-metingen gebruikt om de therapie te begeleiden en te intensiveren. De patiënt zal worden geblindeerd.

Eindpunten worden echter geblindeerd en geëvalueerd door een onafhankelijke eindpuntcommissie. Ook worden de onderzoekers/data-analisten die data-analyse

uitvoeren geblindeerd. Eindpunten worden zo gekozen dat vertekening door niet-blinding wordt geminimaliseerd (zie eindpunten).

Onderzoeksarmen: arm I: op maat gemaakte, op natrium-urine gebaseerde, intensieve diuretische strategie;

Arm II: gebruikelijke zorg

Duur: de interventie vindt alleen plaats tijdens de ziekenhuisopname, follow-up 90 dagen. Een studiestroomschema wordt gegeven in figuur 1 in het studieprotocol.

Omgeving: Cardiologie afdeling en Eerste Harthulp / Spoedeisende Hulp bij een groot niet academisch topklinisch ziekenhuis (STZ) zijnde Zuyderland Medisch Centrum (ZMC) locatie Heerlen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De voorgestelde interventie (behandelingsarm I) wordt getoond in Figuur 3 in het onderzoeksprotocol. Het is een bewerking van een recent paper van een werkgroep op basis van bevindingen uit verschillende observationele studies en is ontworpen in consensus van een expertpanel van HF-specialisten. Na initie>le beoordeling en diagnostiek (bij voorkeur <1 uur) zal de patie>nt worden behandeld met een bolus lisdiuretica die kan varie>ren van 40 mg tot maximaal 250 mg furosemide, afhankelijk van of de patie>nt al diuretica gebruikt of niet en gebaseerd op de eGFR, in lijn met de doseringstabel in figuur 4. Acetazolamide (500mg intraveneus) eenmaal per dag in de ochtend (07.00) wordt geadviseerd gedurende de eerste 3 dagen van opname (zolang de patient nogsteeds overvuld is) in lijn met de ADVOR-trial als onderdeel van routine klinische zorg en wordt dus geadviseerd in beide studie armen. Twee uur na de bolus wordt Ur-Na gee>valueerd. Als Ur-Na onder de doelstelling van 100 mmol/L ligt, wordt de volgende bolus verdubbeld (tot maximaal 250 mg furosemide). Bolustoediening van lisdiuretica en daarna evaluatie van Ur-Na worden 3x per dag herhaald (ongeveer 7.00 uur, 15.00 uur en 23.00 uur) in de eerste 48 uur, en de diuretica zullen verder worden verhoogd als de respons subtherapeutisch blijft, inclusief toevoeging van andere soorten diuretica. Zodra de patie>nt een adequate diuretische respons heeft bereikt, zal de effectieve lisdiuretische dosis (+/- andere diuretische typen) worden voortgezet totdat de patie>nt van de congestie is ontdaan, of naar goeddunken van de arts. Het algoritme is dus ontworpen om zo snel mogelijk op een gei>ndividualiseerde manier een effectieve diuretische respons te installeren. Standaardzorg (behandelingsarm II) (die de gebruikelijke zorg in NL weerspiegelt) is een lisdiureticum iv (hetzij injecties of continue toediening, naar het oordeel van de behandelend arts) en aanpassing van de therapie op basis van andere parameters zoals veranderingen in lichaamsgewicht of volume-evenwicht. In beide onderzoeksarmen wordt artsen aanbevolen de patie>nt alleen te ontslaan als de overvulling volledig is opgeheven, gee>valueerd door klinische evaluatie (aan de hand van klinische congestie score) en indien nodig door middel van echocardiografie of thoraxfoto. In beide onderzoeksarmen wordt artsen aanbevolen om optimale HF-therapie te installeren en onderliggende triggers van HF te behandelen volgens standaardzorg en richtlijnen.

Inschatting van belasting en risico

Zoals vermeld in de achtergrondinformatie, vormen intraveneuze lisdiuretica al tientallen jaren de hoeksteen van de behandeling van AHF. Er is echter zeer weinig bewijs over individuele dosering in de dagelijkse praktijk. Daarom is het vaak aan de behandelend arts met welke dosis te beginnen en hoe snel deze dosis moet worden verhoogd. Dit onderzoek zal gebruik maken van een geïntensiveerd op Ur-Na gebaseerd behandelalgoritme dat artsen de instrumenten zal bieden om sneller een adequate dosis te kunnen bereiken. Aangezien er geen nieuwe medicatie bij deze studie betrokken is, zijn er geen medicatie gerelateerde bijwerkingen te verwachten in de interventiegroep die niet reeds aanwezig waren tijdens de gebruikelijke zorg. Mogelijk kan een agressievere benadering bij het verhogen van de diureticumdosis resulteren in een meer voorkomende regressie van de nierfunctie als gevolg van uitdroging. Dit wordt echter nauwlettend gevolgd door frequente laboratoriumanalyses (in lijn met de gebruikelijke zorg maar ook in termen van een veiligheidseindpunt), zodat de dosering van diuretica dienovereenkomstig kan worden aangepast. Bovendien zal een snelle verhoging van de diureticumdosis leiden tot een therapeutische dosering eerder tijdens de ziekenhuisopname. De verwachting is dat het daardoor zal leiden tot eerdere decongestie en kortere ziekenhuisopnames

Contactpersonen

Publiek

Zuyderland Medisch Centrum

Henri Dunantstraat 5

Heerlen 6419 PC

NL

Wetenschappelijk

Zuyderland Medisch Centrum

Henri Dunantstraat 5

Heerlen 6419 PC

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)

• Leeftijd > 18 jaar; • HF (HFrEF, HFmrEF of HFpEF) gediagnosticeerd volgens de 2021 HF-richtlijnen van de European Society of Cardiology; • Presentatie met AHF betekent ten minste één symptoom (kortademigheid, orthopneu of oedeem) en één teken (rales, perifeer oedeem, ascites of pulmonale vasculaire congestie op thoraxfoto) van AHF; • Een verhoogde NT-proBNP >300pg/ml; • iv diuretica vereisen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

• Terminale nierinsufficiëntie gedefinieerd als: dialysepatienten of eGFR (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid) < 10 ml/min/1,73 m²; • Patiënten opgenomen in andere onderzoeken met betrekking tot hartfalen. • Presentatie met cardiogene shock of respiratoire insufficiëntie of een andere reden voor opname op de intensive care bij opname (IC-overname later in de ziekenhuisopname is geen uitsluiting).

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Enkelblind

Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	27-02-2023
Aantal proefpersonen:	466
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

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
CCMO	NL81341.096.22