

SPIRonolacton voor de behandeling van HartFalen - Een fase 3 geblindeerd, in meerdere centra uitgevoerd, gerandomiseerd en placebogecontroleerd interventieonderzoek voor het evalueren van de werkzaamheid en veiligheid van spironolacton bij patiënten met chronisch hartfalen met licht verminderde of behouden ejectiefractie

Gepubliceerd: 02-09-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Het hoofddoel van de SPIRIT-HF studie is om spironolacton te vergelijken placebo bij het verminderen van de mate van de samengestelde eindpunten van recidiverende hartfalen opnames en cardiovasculaire (CV) overlijden in symptomatisch hartfalen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54576

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SPIRIT-HF

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

chronisch hartfalen met behouden of licht verminderde pompfunctie, HFmrEF en HFpEF

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Charité Universitätsmedizin Berlin

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Dit onderzoek wordt betaald door Deutsche Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung E.V. (German Center for Cardiovascular Research). De sponsor van het onderzoek Charité-Universitätmedizin Berlin (Charité University of Medicine Berlin)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: behouden linkerkamerfunctie, licht verminderde linkerkamerfunctie, spironolacton

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Cardiovasculaire (CV) dood
- Terugkerend hartfalen (HF) ziekenhuisopnames

Secundaire uitkomstmaten

- Dood door welke oorzaak dan ook
- Hospitalisatie voor CV oorzaak
- Ziekenhuisopname voor welke oorzaak dan ook
- AE's en SAE's
- Zittend systolische bloeddruk, zittende diastolische bloeddruk en hartslag
- Laboratoriumwaarden (inclusief monitoring voor hyperkaliëmie, hypokaliëmie, hyponatriëmie en nierdisfunctie)

- ECG-wijzigingen
- Gynaecomastie surveillance
- Totaal aantal niet-fataal myocard infarct
- Totaal aantal niet-fatale beroerte
- Linker ventriculaire hypertrofie (lokaal ECG)
- Kwaliteit van leven (KCCQ, SF*36 vragenlijsten)
- Functionele status (NYHA-klasse)
- Tijd tot begin van nieuw atriumfibrilleren bij patiënten zonder geschiedenis van boezemfibrilleren en zonder boezemfibrilleren op randomisatie ECG
- Verergering van hartfalen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De werkzaamheid van mineralocorticoidreceptor antagonisten (MRA) in het verminderen van het risico van overlijden en ziekenhuisopnames is bewezen met twee afzonderlijke stoffen (spironolacton, RALES 1999 en Eplerenone; EMPHASIS 2011) in symptomatisch hartfalen patiënten met een verminderde ejectie fractie (HFrEF). In 2013 probeerde de TOPCAT onderzoekers bewijs vergelijkbare werkzaamheid bij patiënten met hartfalen en ejectie fractie ($\geq 45\%$). Vanwege de regionale verschillen in het inschrijvingsproces en moeilijkheden met betrekking tot drugs therapietrouw de proef bleek neutrale bevindingen, maar de stof spironolacton was nog steeds in staat om zijn potentieel voordeel in de Amerikaanse cohort tonen. Daarom zien we een sterke reden voor het testen van een mineralocorticoïde receptor blokker bij patiënten die lijden aan hartfalen met licht verminderde of behouden linkerkamerfunctie.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van de SPIRIT-HF studie is om spironolacton te vergelijken placebo bij het verminderen van de mate van de samengestelde eindpunten van recidiverende hartfalen opnames en cardiovasculaire (CV) overlijden in symptomatisch hartfalen patiënten (NYHA II-IV) met licht verminderde (LVEF 40-

49%) of behouden (LVEF $\geq$ 50%) ejectie fractie.

Onderzoeksopzet

Internationaal, meerdere centra, prospectieve, dubbel-geblindeerd, parallel groep, gerandomiseerd, placebo*gecontroleerd, interventie onderzoek.

Arm A: Spironolacton 25* 50 mg/ eenmaal daags

Arm B: Placebo

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen nemen gedurende de studie eenmaal daags een tablet (spironolacton of placebo).

Inschatting van belasting en risico

- lichamelijk onderzoek - bij elk bezoek
- echo: bij screening/randomisatie, V5 en V10 (optioneel)
- hartfilmpje (ECG) - bij elk bezoek
- bloedafname bij elk bezoek, ongeveer 20 mL per keer.
- bij vrouwen die zwanger kunnen worden, vindt ook een urinezwangerschapstest plaats.
- vragenlijst invullen over uw kwaliteit van leven - bij drie bezoeken.

Er kunnen mogelijk bijwerkingen optreden van spironolacton voor details zie sectie E9.

Contactpersonen

Publiek

Charité Universitätsmedizin Berlin

Augustenburger Platz 1
berlijn 13353
DE

Wetenschappelijk

Charité Universitätsmedizin Berlin

Augustenburger Platz 1

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- 1.) gedocumenteerd informed consent
- 2.) man of vrouw, leeftijd ≥ 50
- 3.) symptomen van hartfalen (NYHA $\geq$ II) met gebruik van diuretica ten tijde van randomisatie
- 4.) symptomen HF ≥ 30 dagen voor randomisatie
- 5.) linker ventrikel ejectiefractie ≥ 40 % bij screening gemeten met ECG en aangetoond structurele/ functionele abnormaliteiten (minimaal 1 van de volgende criteria):
 - o LAVI > 34 ml/m²
 - o E/e*mean ≥ 13
 - o gemiddelde* (septale en laterale) < 9 cm/s
 - o Left ventricular mass index (LVMI) ≥ 115 g/m² (m) and ≥ 95 g/m² (f)
 - o Septal or posterior left ventricular wall thickness ≥ 1.1 cm
 - o Elevated left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) ≥ 16 mmHg as determined by invasive measurement
 - o Elevated pulmonary capillary wedge pressure ≥ 15 mmHg (resting) or ≥ 25 mmHg (exercise) as determined by invasive measurement
- 6.) patiënten met minimaal 1 van de volgende:
 - a. HF opname (gedefinieerd als HF opgegeven als hoofdreden voor opname) binnen 12 maanden voor screening en NTproBNP > 200 pg/ml voor patiënten in SR of > 600 pg/ml voor patiënten in AF op screenings ECG (alleen als NT*proBNP niet beschikbaar: BNP $> 50/160$ pg/ml),
OF
 - b. NT-proBNP > 300 pg/ml voor patiënten in SR or > 900 pg/ml voor

patiënten in AF op screening visit ECG (alleen als NT*proBNP niet beschikbaar: BNP > 80/ 250 pg/ml)
(voor deelname o.b.v. historische bepalingen natriuretische peptiden van de afgelopen 6 maanden is acceptabel)
7. Serum kalium < 5.2 mmol/L voor randomisatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorgeschiedenis van hyperkaliëmie (kaliumgehalte $\geq 5,5$ mmol/L) in de afgelopen twee weken vóór VR
2. Hyponatriëmie (natriumgehalte < 135 mmol/L) voorafgaand aan de randomisatie.
3. Ernstige nierdisfunctie, gedefinieerd als een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid van minder dan 30 ml/min/1,73 m²), zoals berekend door de modificatie in de formule "Modification in Diet in Renal Disease" (MDRD) bij VScr/VR of serum creatine niveau $\geq 1,8$ mg/dl (> 160 μ mol/ml).
4. Voorgeschiedenis van anurie of acuut nierfalen (zoals gedefinieerd door de RIFLE-criteria voor AKI; zie bijlage XVIII.3.) in de laatste twee weken vóór de dysfunctie van het VRenaal, gedefinieerd als een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid van minder dan 30 ml/min/1,73 m²), berekend aan de hand van de formule CKD EPI 2009 bij VScr/VR of serum creatine niveau $\geq 1,8$ mg/dl (> 160 μ mol/ml) Geschiedenis van anurie of acuut nierfalen (zoals gedefinieerd door de KDIGO 2012-criteria voor AKI; zie aanhangsel XVIII.3) in de afgelopen twee weken vóór de randomisatie.
5. Systolische bloeddruk ≥ 160 mmHg indien er geen behandeling is met ≥ 3 bloeddruk verlagende medicatie of ≥ 180 mmHg ongeacht de behandeling, op 3 opeenvolgende metingen ten minste 2 minuten uit elkaar, tijdens screening of tijdens randomisatie.
6. Acute coronaire syndroom (met inbegrip van MI) en facultatieve PCI binnen 30 dagen vóór de VR
7. Hartchirurgie, andere grote CV-operaties of dringende percutane coronaire ingreep (PCI) binnen 3 maanden voorafgaand aan VR
8. Huidige acute gedecompenseerde HF die een augmentatie therapie met i.v. diuretica, i.v. vasodilatoren en/of i.v. inotrope geneesmiddelen vereisen. Patiënten komen in aanmerking na initiële stabilisatie.
9. Waarschijnlijk alternatieve diagnoses die naar de mening van de onderzoeker de HF-symptomen van de patiënt (dyspneu, vermoeidheid) kunnen verklaren, zoals ernstige longziekten (waaronder primaire pulmonale HTN) or bloedarmoede. In het bijzonder komen patiënten met de volgende aandoeningen niet in aanmerking voor randomisatie:
 - Ernstige longziekte, waaronder chronische obstructieve longziekte of
 - bloedarmoede (hemoglobine < 10 g/dL mannen en < 9,5 g/dL vrouwen)
10. Bewijs van rechtszijdige HF bij afwezigheid van linkszijdige structurele hartziekten
11. Specifieke etiologieën zoals infiltratieve, genetisch hypertrofische

cardiomyopathie, pericardiale vernauwing, sarcoïdose, amyloïdose en eventuele andere opslagziekten.

12. Klinisch significante aangeboren hartaandoening die ten grondslag ligt aan hartfalen

13. Levensbedreigende of ongecontroleerde hartritmestoornissen, met inbegrip van symptomatische of aanhoudende ventriculaire tachycardie en ongecontroleerde aanhoudende of permanente atriumfibrilleren (AF) of fladderen (met een hartslag > 100 slagen per minuut (bpm), RACE II) tijdens VR. Als AF met HR > 100/min, kan de patiënt na de behandeling opnieuw gescreend worden voor snelheidscontrole.

14. Aanwezigheid van significante (d.w.z. meer dan matige) hartklepaandoeningen die naar de mening van de onderzoekers naar verwachting zullen leiden tot een operatie tijdens het onderzoek.

15. Beroerte, voorbijgaande ischemische aanval, binnen de 3 maanden voorafgaand aan VR

16. Patiënten met een eerdere grote orgaantransplantatie of met de bedoeling om te transplanteren (op de transplantatielijst) of met de huidige VAD-therapie (ventriculaire assist device).

17. Bewijs van de huidige bilaterale vernauwing van de nierslagaders

18. Bekende intolerantie voor of geschiedenis van overgevoeligheid voor de werkzame stof (Spironolacton) of voor een van de hulpstoffen van het geneesmiddel voor onderzoek (GVO) of placebo

19. Huidig gebruik van aldosteron-antagonisten of kaliumsparende diuretica op het moment van inschrijving. (Overweeg deze kaliumsparende middelen te stoppen, indien klinisch mogelijk en na overleg met de patiënt) het gebruik van een aldosteron-antagonist, kaliumsupplementen of kaliumsparende diuretica op het moment van inschrijving te hervatten. (Overweeg om deze kaliumsparende middelen te stoppen, indien klinisch mogelijk en na overleg met de patiënt).

20. Vereiste behandeling met verboden co-medicatie volgens de samenvatting van de productkenmerken, met uitzondering van ACE-remmers of angiotensinereceptorblokkers. Kaliumchloride moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt, naar de mening van de onderzoeker. Houd rekening met de huidige laboratoriumwaarden en het risico van mogelijk fatale hyperkaliëmie. Gelijktijdig gebruik wordt afgeraden:

- andere kaliumsparende diuretica (alleen of in combinatie) (amiloride, kaliumcanrenoaat, triamtine): risico op potentieel fatale hyperkaliëmie, met name bij nierinsufficiëntie (hyperkalemische effecten).

- cyclosporine, tacrolimus: risico op potentieel fatale hyperkaliëmie, met name bij nierinsufficiëntie (bijkomende hyperkaliëneffecten).

- Lithium: Verhoogde plasmalithium met tekenen van overdosering, zoals bij een zoutvrije voeding (verminderde lithiumuitscheiding in de urine). Als het gebruik van diuretica echter noodzakelijk is, is een zorgvuldige controle van plasmalithium en dosisaanpassing vereist.

21. Gebruik van andere onderzoeksgeneesmiddelen op het moment van inschrijving of binnen 30 dagen of binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden voor de inschrijving, afhankelijk van wat het langst is.

22. Elke voorwaarde die naar het oordeel van de onderzoeker de proefpersoon ervan kan weerhouden zich aan het onderzoeksprotocol te houden (bijvoorbeeld een voorgeschiedenis van niet-naleving van medische voorschriften, patiënten die als potentieel onbetrouwbaar worden beschouwd, patiënten met een voorgeschiedenis van verslaving).
23. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van een andere ziekte (met inbegrip van maligniteiten) met een levensverwachting van < 1 jaar.
24. Patiënten die in een gesloten instelling verblijven.
25. Proefpersonen die afhankelijk zijn van sponsor of onderzoeker of het studiecentrum
26. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven
27. Vruchtbare vrouwen, tenzij gebruik van conceptie tot 2 maanden na de laatste dosis van studiemedicatie
28. Bevestigde SARS-CoV-2 infectie tijdens randomisatie

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	06-07-2020
Aantal proefpersonen:	100
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Niet van toepassing

Generieke naam: spironolacton
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-09-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-11-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-01-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-01-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-04-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-06-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-06-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	26-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2017-000697-11-NL
CCMO	NL70904.100.19