

Digoxine behandeling voor patiënten met chronisch hartfalen in Nederland

Gepubliceerd: 08-01-2019 Laatste bijgewerkt: 09-11-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509898-23-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het primaire doel van de studie is onderzoeken of laag-gedoseerd digoxine, in vergelijking met placebo, het gecombineerde...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55484

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DECISION

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

Hartfalen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Disphar International, TEVA Pharma, Tiofarma BV, ZonMW/Hartstichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Atriumfibrilleren, Digoxine, Hartfalen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het gecombineerde eindpunt van herhaalde hartfalen opnames en cardiovasculaire dood

Secundaire uitkomstmaten

1. Dood ten gevolge van alle oorzaken
2. Cardiovasculaire dood
3. (Herhaaldelijke) hartfalen opnames
4. (Herhaaldelijke) urgente ziekenhuis bezoeken voor hartfalen
5. Kosten-effectiviteit
6. Hospitalisaties ten gevolge van alle oorzaken
7. Ongeplande cardiovasculaire ziekenhuisbezoeken
8. Dagen levend uit het ziekenhuis
9. Kwaliteit van leven
10. Hartslag in zowel AF als sinusritme
11. De bijeffecten (incl. SUSARs) geassocieerd met de studiemedicatie onderzoeken
12. Initiatie van (terugkeren van) AF in patiënten met sinusritme op baseline
13. Conversie naar sinusritme en behouden van sinusritme in patiënten met AF op baseline.
14. Proteomics en het valideren van hits in elisa*s.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronisch hartfalen is een veelvoorkomend probleem, en is geassocieerd met een slechtere overleving. Ongeveer 1-2% van de populatie in de Europese landen is gediagnosticeerd met hartfalen en in Nederland zijn er op dit moment 150.000 patiënten met hartfalen. Deze prevalentie neemt op dit moment nog steeds toe. Ondanks recente vorderingen in farmacotherapeutische behandelingen hebben patiënten met hartfalen een slechte kwaliteit van leven en hebben ze een zeer slechte prognose. Daarnaast kost hartfalen veel. Het beslaat ongeveer 2% van de totale gezondheidskosten in Nederland. Vooral hartfalen opnames in het ziekenhuis zijn extreem duur, en maken deze kosten ongeveer 60-70% van de totale kosten voor hartfalen uit. Daarom zal het verminderen van hartfalen opnames niet alleen de kwaliteit van leven en levensverwachting van patiënten verbeteren, maar zal het ook leiden tot een significante afname in kosten voor de zorg.

Atriumfibrilleren (AF) is één van de meest voorkomende comorbiditeiten in patiënten met hartfalen. De combinatie van AF en hartfalen is zelfs geassocieerd met een hogere kans op opnames en mortaliteit. Ondanks de hoge prevalentie van AF in hartfalen, waren patiënten met AF onder gerepresenteerd in eerdere hartfalen trials. Tot dusver heeft geen enkele therapie voor 'rate' of 'rhythm' control de prognose van patiënten met AF verbeterd, en worden deze alleen gebruikt om klachten te verminderen.

Digoxine is het oudste en goedkoopste medicijn voor gebruik in patiënten met hartfalen. Een groot onderzoek met digoxine liet een zeer sterke afname van hartfalen opnames zien, maar had geen effect op mortaliteit. Door deze dubbelzinnige bevindingen en door andere trials met andere geneesmiddelen die een verbetering op overleving lieten zien, is het gebruik van digoxine in de klinische setting de afgelopen paar jaren sterk afgenomen.

Uit latere analyses van dat onderzoek bleek (achteraf) dat patiënten waarschijnlijk te hoge doseringen kregen. Patiënten die namelijk lage doseringen van digoxine kregen (en dus lagere bloedspiegels van digoxine hadden) hadden wél een betere levensverwachting. Serum digoxine spiegels tussen de 0.5-0.9ng/mL waren geassocieerd met lagere sterfte en ziekenhuisopnames, terwijl serum digoxine spiegels >1.0ng/mL juist was geassocieerd met hogere sterfte.

Daarom is een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie in patiënten met chronisch hartfalen met een grote range van linker ventrikel ejectie fractie (LVEF) (verlaagd en mid-range ejectie fractie van respectievelijk <40% en tussen de 40% en 50%) noodzakelijk.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509898-23-00 raadpleeg het CTIS

register voor de actuele gegevens.

Het primaire doel van de studie is onderzoeken of laag-gedoseerd digoxine, in vergelijking met placebo, het gecombineerde eindpunt van (herhaaldelijke) hartfalen opnames, (herhaaldelijke) urgente hartfalen ziekenhuis bezoeken en cardiovasculaire mortaliteit verlaagd in hartfalen patiënten, bovenop de therapieën die worden aanbevolen in de richtlijnen.

Secundaire doelen:

1. Onderzoeken of laaggedoseerd digoxine dood tgv alle oorzaken vermindert
2. Onderzoeken of laaggedoseerd digoxine dood tgv cardiovasculaire oorzaken vermindert
3. Onderzoeken of laaggedoseerd digoxine (herhaaldelijke) hartfalen opnames vermindert
4. Onderzoeken of laaggedoseerd digoxine (herhaaldelijke) urgente ziekenhuis bezoeken voor hartfalen vermindert
5. Onderzoeken of laaggedoseerd digoxine kosten-effectief is
6. Onderzoeken of laaggedoseerd digoxine opnames tgv alle oorzaken vermindert
7. Onderzoeken of laaggedoseerd digoxine ongeplande CV ziekenhuisbezoeken vermindert
8. Onderzoeken of laaggedoseerd digoxine levende dagen uit het ziekenhuis in patiënten vermindert
9. Onderzoeken of laaggedoseerd digoxine KvL verbetert
10. De bijeffecten (incl. SUSARs) van de studiemedicatie onderzoeken
11. Het effect of laaggedoseerd digoxine op hartslag in AF en sinusritme onderzoeken
12. Onderzoeken of digoxine de initiatie van (terugkeren van) AF in patiënten in sinusritme op baseline vermindert
13. Onderzoeken of digoxine de conversie naar sinusritme en het behouden daarvan in patiënten in AF op baseline vergroot

Onderzoeksopzet

Het betreft een nationaal, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind placebo gecontroleerde klinische trial.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen worden gerandomiseerd naar laag-gedoseerd digoxine of placebo op een dubbel blinde manier. Digoxine wordt per orale suppletie gegeven, beginnend met doseringen van 0.2mg, of 0.1mg, afhankelijk van de leeftijd, nierfunctie en gebruik van andere medicijnen. Er wordt geen oplaaddosis gegeven. Na 4 weken studie medicatie (digoxine of placebo) zullen de serumconcentraties worden gemeten. Aanpassingen zullen worden gemaakt om de streef digoxine serum concentratie te halen (0.5-0.9ng/mL)

Inschatting van belasting en risico

In DECISION worden lage serumconcentraties digoxine (0.5-0.9ng/mL) nagestreefd en wordt de serumconcentratie gedurende de gehele trial gemeten om de kans op overdosering zo laag mogelijk te houden. We verwachten dan ook dat een minderheid van de patiënten bij-effecten van digoxine heeft, of intolerantie voor digoxine heeft. De meeste digoxine intoxicaties gebeuren bij serumconcentraties van >2ng/ml. De meest voorkomende bijwerkingen van digoxine zijn: duizeligheid, visusstoornissen, arritmieën, misselijkheid, overgeven, diarree, en exantheem.

Voor studie doeleinden worden patiënten op de polikliniek gezien bij de inclusievisite, na 1 maand en daarna elke 6 maanden. Daarnaast worden er tussen elke poliklinische visites telefonische visites gedaan, met minimaal 7 poliklinische visites en minimaal 6 telefonische visites.

Daarnaast worden er op ten minste 8 momenten bloedafnames gedaan voor het bepalen van serum digoxine spiegels, en 1 maand na de studie medicatie aanpassingen, als medicatie die interacteert met elkaar wordt gestart, als de nierfunctie achteruit gaat, nadat iemand is opgenomen voor hartfalen en verder elke 6 maanden tijdens studie follow-up.

Patiënten worden gevraagd om een kwaliteit van leven en gebruik de zorg in te vullen in vragenlijsten.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Leeftijd ≥ 18 jaar
2. Poliklinische patiënten met chronisch hartfalen, NYHA II-IV
3. LVEF $\leq 50\%$
4. NT-proBNP concentratie
 - HF opname ≤ 1 jaar geleden: ≥ 400 pg/mL if sinus rhythm; ≥ 800 pg/mL if AF
 - HF opname >1 jaar geleden/afwezigheid van HF opname: ≥ 600 pg/mL in sinus ritme; ≥ 1000 pg/mL in AF
5. ≥ 14 dagen stabiel op therapie aanbevolen volgens de richtlijnen (doseringen en aantal therapieën zoals getolereerd door elke patiënt)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Hartritme ≤ 60 slagen/min in sinusritme, of ≤ 70 slagen/min in AF
2. Voorgeschiedenis van hartfalen opname ≤ 7 dagen
3. Voorgeschiedenis van myocardinfarct, myocarditis, percutane interventie, RCT, pacemaker/ICD implantatie, cardiale chirurgie of beroerte ≤ 30 dagen
4. eGFR ≤ 30 ml/min/1.73m²
5. Aanwezigheid van een mechanisch hulp device.
6. Gebruik van inotropica (dopamine, dobutamine, (nor)adrenaline, and milrinon
7. Gepland voor mechanisch hulp device of harttransplantatie.
8. Andere niet-cardiale aandoeningen met een verminderde levensverwachting
9. Amyloïdose, hypertrofische-, obstructieve-, of constrictieve cardiomyopathie
10. Extra atrio-ventriculaire verbinding (bijv. WPW-syndroom)
11. (Wisselend) 3e graads of 2e graads AV-block type Mobitz zonder pacemaker
12. Ernstig (graad III/III) aortakleplijden
13. Complexe congenitale hartziekten

14. Bewezen overgevoeligheid voor digoxine
15. Gebruik van medicatie dat interacties aangaat met digoxine
16. Gebruik van digoxine ≤ 6 maanden voor inclusie
17. Deelname in een andere klinische studie (registratie studies niet mee genomen)
18. Zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven, of vrouwen die overwegen zwanger te worden tijdens de studieperiode

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	03-07-2020
Aantal proefpersonen:	982
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Lanoxin
Generieke naam:	Digoxine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-01-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-12-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-06-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-10-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-10-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-02-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-03-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-04-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-04-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2024
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
CTIS	CTIS2023-509898-23-00
EudraCT	EUCTR2018-003789-15-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03783429
CCMO	NL68235.042.18