

Een prospectief, eenarmig haalbaarheidsonderzoek ter evaluatie van de veiligheid en werking van het SMT-embolusdeflectiehulpmiddel bij patiënten bij wie via een katheter de aortaklep wordt vervangen (TAVR: Transcatheter Aortic Valve Replacement)

Gepubliceerd: 07-05-2012 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Aantonen van de veiligheid en werking van het SMT-embolusdeflectiehulpmiddel bij patiënten bij wie via een katheter de aortaklep wordt vervangen (TAVR: Transcatheter Aortic Valve Replacement).

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hartklepaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON37697

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DEFLECT I Trial

Aandoening

- Hartklepaandoeningen

Synoniemen aandoening

Beroerte, herseninfarct

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: SMT Medical Technologies
Overige ondersteuning: Keystone Heart Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Beroerte, Embolisatie, Filter, Transcatheter aortaklepvervang

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt -

Werking van het hulpmiddel Hulpmiddelwerking wordt gedefinieerd als het vermogen alle volgende functies te verrichten bij afwezigheid van als disfunctie beoordeelde werking van het hulpmiddel:

- Het toegang verkrijgen tot de aortaboog met de plaatsingskatheter;
- Het ontplooien van het SMT-embolusdeflectiehulpmiddel vanuit de plaatsingskatheter in de aortaboog ;
- Het positioneren van het SMT-embolusdeflectiehulpmiddel ter afdekking van alle 3 vaten (angiografisch geverifieerd) zonder obstructie van de bloedstroom in de cerebrale/carotisvaten en zonder verstoring van de TAVR-procedure (gedefinieerd als het vermogen het TAVR-hulpmiddel met succes op te voeren, te ontplooien en terug te halen zonder hindering door of dislocatie van het SMT-hulpmiddel) ;
- Het terughalen van het SMT-hulpmiddel en het verwijderen van het intacte plaatsingssysteem.

Primair veiligheidseindpunt

Incidentie van ernstige ongewenste voorvallen gerelateerd aan het hulpmiddel in onderzoek en de procedure in onderzoek in een samengesteld in-hospitaal hiërarchisch veiligheidseindpunt. Alle voorvallen worden door een onafhankelijke klinische-voorvallencommissie beoordeeld op verband met het hulpmiddel in onderzoek of de procedure in onderzoek:

- Cardiovasculaire mo

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

1. Proceduresucces: in-hospitaal proceduresucces, gedefinieerd als succesvolle hulpmiddelwerking zonder optreden van het primair samengestelde veiligheidseindpunt van ernstige in-hospitale hulpmiddelgerelateerde ongewenste voorvallen.
2. Eindpunt voor werkzaamheid (onderscheidend eindpunt): aanwezigheid van nieuwe embolische laesies vastgesteld met diffusiegewogen MRI van de hersenen vanaf preprocedureel tot 4 ± 2 dagen (bereik: 2-6 dagen) postprocedureel.
3. Aantal en volume van nieuwe embolische laesies vastgesteld met diffusiegewogen MRI van de hersenen vanaf preprocedureel tot 4 ± 2 dagen (bereik: 2-6 dagen) postprocedureel.
4. Aantal embolieën vastgesteld met procedurele transcraniële dopplerechografie.

5. Hulpmiddelontplooiingstijd: de tijd verstreken tussen inbrengen van het SMT-hulpmiddel in de plaatsingshuls en succesvolle ontplooiing van het SMT-hulpmiddel in de aortaboog.

6. Totale proceduretijd: de tijd verstreken tussen de eerste arteriële toegang en verwijdering van het laatste hulpmiddel/geleider uit de toegangsplaats of de plaatsingshuls.

Secundaire veiligheidseindpunten :

1. Hulpmiddelgerelateerde veiligheid in-hospitaal (component) en na 30 dagen (component en hiërarchisch samengesteld). Alle voorvallen worden door een onafhankelijke klinische-voorvallencommissie geëvalueerd op verband met het hulpmiddel in onderzoek of de procedure in onderzoek:

- Cardiovasculaire mortaliteit;
- Groot CVA;
- Levensbedreigende (of invaliderende) bloeding;
- Distale embolisatie (niet-cerebraal) vanuit een vasculaire bron die chirurgie vereist of resulteert in amputatie of irreversibele beschadiging van een eindorgaan;
- Grote vasculaire of toegangsgelateerde complicaties;
- Noodzaak van acute cardiovasculaire chirurgie.

2. Procedureveiligheid: Grote ernstige cardiale en cerebrovasculaire ongewenste voorvallen (MACCE: Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events)

in-hospitaal en na 30 dagen. MACCE wordt gedefinieerd als het hiërarchisch samengestelde eindpunt van

- Mortaliteit door alle oorzaken;
- Groot CVA;
- Levensbedreigende (of invaliderende) bloeding;
- Acuut nierletsel - stadium 3 (met inbegrip van niervervangende therapie);
- Periprocedureel MI ;
- Grote vasculaire complicatie;
- Herhalingsprocedure wegens klepgerelateerde disfunctie.

3. Mortaliteit door alle oorzaken en cardiovasculaire mortaliteit in-hospitaal en na 30 dagen.

4. CVA en TIA in-hospitaal en na 30 dagen.

5. Myocardinfarct (MI): periprocedureel (<72 uur na de indexprocedure) en spontaan (>72 na de indexprocedure) Q-top- en niet-Q-top-MI, cumulatief en individueel in-hospitaal en na 30 dagen.

6. Grote vasculaire complicaties (als gedefinieerd door VARC)

- Enigerlei dissectie van de aorta thoracica;
- Toegangsplaats- of toeganggerelateerd vaatletsel (dissectie, stenose, perforatie, ruptuur, arterioveneuze fistel, pseudoaneurysma, hematoom, irreversibel zenuwletsel of het compartimentsyndroom) leidend tot de dood,

noodzaak van aanzienlijke bloedtransfusies (≥ 4 eenheden), niet-geplande percutane of chirurgische interventie, of irreversibele eindorgaanbeschadiging (bijv. occlusie van de a. iliaca interna met als gevolg viscerale ischemie, of letsel van ruggenmergarteriën met als gevolg neurologische stoornissen);

- Distale embolisatie (niet-cerebraal) vanuit een vasculaire bron die chirurgie vereist of resulteert in amputatie of irreversibele beschadiging van een eindorgaan.

7. Kleine vasculaire complicaties (als gedefinieerd door VARC)

- Toegangsplaats- of toeganggerelateerd vaatletsel (dissectie, stenose, perforatie, ruptuur, arterioveneuze fistel of pseudoaneurysma waarvoor compressie of behandeling met trombine-injecties nodig is, of hematoom waarvoor transfusie van ≥ 2 maar < 4 eenheden nodig is) waarvoor geen niet-geplande percutane of chirurgische interventie nodig is en die niet resulteren in irreversibele eindorgaanbeschadiging;
 - Distale embolisatie behandeld met embolectomie en/of trombectomie en niet resulterend in amputatie of irreversibele eindorgaanbeschadiging;
 - Mislukte sluiting van de percutane toegangsplaats resulterend in interventionele (bijv. stent, implantaat) of chirurgische correctie en niet gepaard gaand met overlijden, noodzaak van aanzienlijke bloedtransfusies (≥ 4 eenheden) of irreversibele eindorgaanbeschadiging
- #### 8. Acut nierletsel (als gedefinieerd door VARC) ;
- Verandering in serumcreatinine tot 72 uur vergeleken met baseline, of

noodzaak van niervervangende therapie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De TAVR procedure wordt gebruikt voor de behandeling van een ziekte van de aortaklep die 'aortaklepstenose' heet. De aortaklep is een van de vier kleppen die het stromen van het bloed in en uit het hart regelen. Via de aortaklep wordt zuurstofrijk bloed het hart uit en het lichaam in gepompt. Bloed wordt uit de grootste pompende hartkamer (het linker ventrikel) via de aortaklep in de grote lichaamsslagader (de aorta) gepompt en vandaar naar de rest van het lichaam. Bij patiënten met aortaklepstenose wordt de klep dikker, stijf en abnormaal nauw. Daardoor moet het hart harder werken om bij elke hartslag dezelfde hoeveelheid bloed de aorta in te pompen. Tijdens de TAVR-procedure wordt de zieke aortaklep vervangen door een nieuwe kunstklep. De nieuwe klep wordt op zijn plaats gebracht met een lang, dun slangetje, katheter genaamd. De katheter wordt via een kleine insnijding (incisie) in uw lies ingebracht en via de slagaderen opgevoerd tot in het hart. Eén van de risico's van de TAVR-procedure is dat een abnormaal deeltje (embolus genoemd) in een slagader losbreekt en met de bloedstroom mee in de hersenen terechtkomt. Een embolus kan bestaan uit bloedstolsels, een stukje lichaamsweefsel of een stukje van een medisch hulpmiddel. Als een embolus via de bloedstroom in de hersenen terechtkomt, kan het een beroerte of andere neurologische (hersenen-) problemen veroorzaken. Een beroerte ontstaat wanneer de bloedstroom naar een deel van de hersenen geblokkeerd is, waardoor hersencellen afsterven. Voor patiënten die een TAVR-procedure ondergaan, is het SMT-embolusdeflectiehulpmiddel ontwikkeld. Dit hulpmiddel voorkomt dat een embolus naar de hersenen wordt getransporteerd en een beroerte of andere hersenbeschadigingen veroorzaakt. Het hulpmiddel is een draadgaasfilter dat de bloedvaten afdekt waarlangs bloed naar de hersenen stroomt. Daardoor worden eventuele bloedstolsels of andere materialen naar het onderlichaam gedirigeerd, waar het minder waarschijnlijk is dat ze schade veroorzaken.

Doel van het onderzoek

Aantonen van de veiligheid en werking van het SMT-embolusdeflectiehulpmiddel bij patiënten bij wie via een katheter de aortaklep wordt vervangen (TAVR: Transcatheter Aortic Valve Replacement).

Onderzoeksopzet

Prospectief, multicentrisch, eenarmig onderzoek waarin minimaal 36 en maximaal 60 patiënten in maximaal 10 onderzoekscentra in de EU & Canada worden

opgenomen. Patiënten die aan de geschiktheidscriteria voor TAVR voldoen, worden in het onderzoek opgenomen en krijgen het SMT-embolusdeflectiehulpmiddel voor de duur van de TAVR-procedure.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tijdens de TAVR-procedure voert de onderzoeksarts in het kader van het onderzoek enkele extra stappen uit. Aan het begin van de ingreep maakt de arts een kleine insnijding of prik in de huid van de bovendij in de buurt van de lies aan de andere kant van het lichaam dan waar de insnijding voor het implanteren van uw nieuwe klep wordt gemaakt. Er wordt een lang, dun, flexibel slangetje in de bloedstroom opgevoerd om het hulpmiddel in te brengen. De arts zal aan de hand van röntgenstralen (met kleurstof) nagaan of het hulpmiddel op de goede plek zit. Door deze bijkomende procedure, duurt de ingreep 3 tot 4 minuten langer. De hoeveelheid extra röntgenstraling tijdens het plaatsen van het hulpmiddel is klein vergeleken met de totale hoeveelheid straling die tijdens een standaard TAVR-procedure wordt gebruikt. Nadat het hulpmiddel op zijn plaats zit, wordt de TAVR-procedure op de gebruikelijke wijze uitgevoerd. Na afloop van de ingreep wordt het hulpmiddel verwijderd via hetzelfde slangetje als waarmee het in het lichaam is ingebracht.

Inschatting van belasting en risico

Net als elke medische behandeling kent ook deze risico's en voordelen. De risico's van het hulpmiddel in onderzoek worden in dit onderzoek onderzocht. Risico's waar de patiënt tijdens deelname aan het onderzoek aan bloot kan komen te staan, zijn onder meer risico's in verband met de TAVR-procedure, risico's in verband met het hulpmiddel in onderzoek en risico's in verband met de onderzoeken die specifiek zijn voor dit wetenschappelijke onderzoek.

Risico's in verband met deelname aan dit onderzoek zijn onder meer:

Risico's in verband met het SMT-embolusdeflectiehulpmiddel

- Het lukt mogelijk niet om te voorkomen dat bloedstolsels of materialen die tijdens de ingreep losraken, de hersenen bereiken; in dat geval kan een aanvullende behandeling of operatie nodig zijn.
- Bloedvaten naar het hart of de hals/nek kunnen beschadigd raken, in het bijzonder als er overmatige kracht op het bloedvat wordt uitgeoefend.
- Het hulpmiddel kan breken of niet goed functioneren, waardoor het mogelijk niet zonder operatie kan worden verwijderd.
- Bloedstolsels of deeltjes die door het hulpmiddel naar het onderlichaam worden gedirigeerd en niet in de hersenen terecht komen, kunnen elders in het lichaam problemen veroorzaken doordat ze een bloedvat afsluiten. Een dergelijke afsluiting kan mogelijk met een operatie worden verholpen, maar kan nog steeds blijvende schade opleveren aan organen of ledematen.
- Er kunnen ook bloedstolsels op het hulpmiddel in onderzoek of het plaatsingssysteem ontstaan; bloedstolsels kunnen met de bloedstroom worden meegevoerd en elders in het lichaam problemen veroorzaken, zoals hierboven beschreven
- Er kan een allergische reactie (ongunstige reactie van het lichaam) optreden

op het metaal waar het hulpmiddel in onderzoek van gemaakt is.

- De huid op de benen kan vlekkelig of kantwerkachtig paarsig verkleuren.
- Het *blauwe teen syndroom* kan optreden, een aandoening waarbij een teen blauw wordt doordat er niet genoeg bloed naartoe stroomt, met als oorzaak een bloedstolsel of ander materiaal dat meegestroomd is naar de teen en de bloedstroom blokkeert.

Risico's in verband met intraveneuze plaatsing, bloedafname of plaatsing van de katheter voor het hulpmiddel in onderzoek

Intraveneuze (i.v.) plaatsing van lijnen, bloedafname en plaatsing van een katheter zijn standaard bij alle patiënten die een TAVR-procedure ondergaan.

Daarvoor moet de huid worden aangeprikt of ingesneden, wat met de volgende risico's en complicaties gepaard kan gaan:

- Pijn.
- Kneuzing, bloeding of hematoom (bloeduitstorting onder de huid rond de aanprikplaats).
- Beschadiging van bloedvaten op de plaats waar de katheter wordt ingebracht (de lies) of de bloedvaten naar of van het hart. Dit kan geneeskundig of met een operatie behandeld moeten worden.
- Beschadiging van de zenuwen nabij de bloedvaten waarin de katheter ingebracht is.
- Samendrukken van zenuwen en spieren in een gesloten ruimte (compartimentsyndroom), waardoor zenuw- of spierbeschadiging kan ontstaan.

Risico's in verband met de MRI-scan

- Sommige mensen voelen zich nerveus (claustrofobisch) terwijl ze in de ring met de MRI-magneet liggen. De patiënt kan medicatie krijgen om u te helpen ontspannen.

Risico's in verband met het CT Angiogram

- Acute nierschade of acuut falen van de nieren om naar behoren te werken.
- Allergische reactie (ongewenste reactie van het lichaam) die netelroos (branded gevoel en/of jeuk, waarvan controle medicatie kan vereisen) kan veroorzaken.
- De risico's van ioniserende straling staan hieronder beschreven.

Risico's in verband met blootstelling aan ioniserende straling

De CT scan die als onderdeel van de screening procedure voor de uitvoering van de TAVR procedure wordt uitgevoerd houdt blootstelling aan ioniserende straling in. Het lange termijn gevaar op kanker van lage stralingsdoses die gewoonlijk bij dit type van medische beeldvorming worden gebruikt is onzeker. Recentelijke bevindingen van het biologische effect van ioniserende straling uitgevoerd door de National Academies schatten dat een enkele CT scan van het type dat gebruikt wordt voor de screening van TAVR patiënten een extra geval van kanker te weeg brengt voor elke 667 blootgestelde individuen.

De hoeveelheid röntgenstraling waaraan de patiënt blootgesteld wordt tijdens fluoroscopische beeldvorming zou geen significant effect mogen hebben op de ontwikkeling van daaraan gerelateerde ziektebeelden, zoals kanker. Op z'n hoogst zal de hoeveelheid straling gelijk zijn aan 7-1/2 jaar blootstelling aan natuurlijke omgevingsstraling, aan die wij allemaal blootgesteld zijn. Naast de normale kans op de ontwikkeling van kanker tijdens het leven zal de deelname

aan deze studie deze kans kunnen vergroten met ongeveer 1 op 1550.

Andere risico's en ongemakken die zich kunnen voordoen

De TAVR-procedure, de onderzoeken van de bloedvaten en het hart voorafgaande aan de ingreep (CT-scan), en de röntgenbeelden (angiografie) die gebruikt worden om de katheter tijdens de ingreep door de bloedvaten te sturen, gaan gepaard met risico's. Deze risico's zijn niet anders dan wanneer een TAVR-procedure buiten het kader van dit wetenschappelijke onderzoek (d.w.z. zonder hulpmiddel in onderzoek) zou worden uitgevoerd.

MOGELIJKE VOORDELEN

Een voordeel van deelname aan dit wetenschappelijke onderzoek kan zijn dat de kans kleiner is dat bloedstolsels of andere materialen die tijdens de ingreep afbreken, uw hersenen bereiken, waardoor een beroerte of andere neurologische (hersenen-) problemen wellicht voorkomen worden. Deelname aan dit onderzoek kan ook tot verbetering leiden van de TAVR-procedure en van hulpmiddelen die moeten voorkomen dat bloedstolsels en andere materialen in de hersenen terechtkomen. Er is echter geen garantie dat deelname aan dit onderzoek voordeel oplevert voor de patiënt.

Contactpersonen

Publiek

SMT Medical Technologies

Galgaley Haplada St 20, POB 12240
Herzliya 46227
IL

Wetenschappelijk

SMT Medical Technologies

Galgaley Haplada St 20, POB 12240
Herzliya 46227
IL

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. De patiënt moet 18 jaar of ouder zijn.
2. De patiënt voldoet aan indicaties voor de TAVR-procedure.
3. De patiënt is bereid de in het protocol gespecificeerde follow-up evaluaties te ondergaan.
4. De patiënt, of zijn/haar wettelijke vertegenwoordiger, is geïnformeerd over de aard van het onderzoek, stemt in met de bepalingen van het onderzoek en heeft schriftelijke, door de medisch-ethische commissie of de institutionele beoordelingscommissie goedgekeurde, geïnformeerde toestemming gegeven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 2.1. Patiënten die een TAVR ondergaan via de trans-axilaire, subclavia of de directe aorta route.
- 2.2 De patiënt is zwanger of geeft borstvoeding, of is van plan in de periode tot 1 jaar na de indexprocedure zwanger te worden. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden, moeten een negatieve zwangerschapstest hebben die in de 7 dagen voorafgaand aan de indexprocedure met een in het centrum gebruikte standaardtest is uitgevoerd.
- 2.3 Bij de patiënt is een acuut myocardiinfarct (AMI) gediagnosticeerd in de 72 uur voorafgaand aan de indexprocedure (conform de definitie), of bij de patiënt is een AMI gediagnosticeerd >72 uur voorafgaand aan de indexprocedure en zijn/haar CK en CK-MB zijn ten tijde van de procedure nog niet tot binnen de referentiewaarden teruggekeerd.
- 2.4 De patiënt heeft actuele klinische symptomen passend bij een nieuw AMI, zoals langdurige, niet op nitraten reagerende pijn op de borst.
- 2.5 De patiënt heeft een nierfunctiestoornis (glomerulusfiltratiesnelheid [eGFR] <30, uit het serumcreatinine berekend met de Cockcroft-Gault-formule).
- 2.6 De patiënt heeft een trombocytenaantal <100.000 cellen/mm³ of >700.000 cellen/mm³, of een leukocytenaantal <3000 cellen/mm³ in de 7 dagen voorafgaand aan de indexprocedure.
- 2.7 De patiënt heeft een bloedingdiathese of een coagulopathie, de patiënt heeft een contra-

indicatie voor behandeling met trombocytenuitstapremmers en/of anticoagulantia, of de patiënt weigert transfusie.

2.8 De patiënt heeft een orgaantransplantaat ontvangen of staat op een wachtlijst voor orgaantransplantatie.

2.9 Patiënt met een andere medische aandoening of heeft een voorgeschiedenis van middelenmisbruik die non-compliance met het protocol of verstoring van de gegevensinterpretatie kan veroorzaken, of gepaard gaat met een levensverwachting van minder dan één jaar.

2.10 Patiënt met overgevoeligheid of een contra-indicatie voor aspirine, heparine/bivalirudine, clopidogrel/ticlopidine, nitinol, roestvrijstaalleggering en/of overgevoeligheid voor contrastmiddel die met premedicatie niet adequaat onder controle kan worden gebracht.

2.11 De patiënt heeft in de voorgaande 6 maanden een CVA of TIA gehad.

2.12 De patiënt heeft een actieve peptische zweer of heeft in de voorgaande 6 maanden een bloeding hoog in het maag-darmkanaal gehad.

2.13 De patiënt presenteert zich met cardiogene shock.

2.14 De patiënt heeft een ernstige perifere arteriële aandoening waardoor het niet mogelijk is een 9 Fr vasculaire toegangshuls in te brengen.

2.15 De patiënt heeft een gedocumenteerde broze of mobiele atherosclerotische plaque in de aortaboog.

2.16 De patiënt heeft een contra-indicatie voor cerebrale MRI.

2.17 Patiënten die een behandeling hebben gepland met een ander onderzoeks medisch hulpmiddel of procedure tijdens de studie periode.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 26-03-2012

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: het SMT-embolusdeflectiehulpmiddel
Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-05-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-06-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-09-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-03-2013
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
ClinicalTrials.gov	NCT01448421
CCMO	NL38963.100.11