

studie met betrekking tot het detecteren van epileptische aanvallen en de prestatie van de automatische magneetmodus

Gepubliceerd: 07-12-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

De primaire studiedoelstelling is het evalueren van de cardiaal gebaseerde aanvalsdetectie van het VNS Therapy®-systeem model 106 en stimulatie in de automatische magneetmodus (AMM) bij epilepsiepatiënten. Deze twee nieuwe functies zullen worden...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hersenzenywaandoeningen (excl. neoplasmata)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38335

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

E-36

Aandoening

- Hersenzenuwaandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

epilepsie, vallende ziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Cyberonics, Inc.

Overige ondersteuning: Cyberonics;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: automatische magneetmodus, medisch hulpmiddel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het doel van deze studie is om de R-golfdetectie te bevestigen en om te bepalen of de SDA- en AMM-functie in vivo presteren zoals in silico voorspeld (i.e. softwareprestaties getest aan de hand van een bibliotheek van vEEG/ecg-gegevens van verschillende patiënten). De prestatieanalyses worden uitgevoerd zoals hieronder beschreven.

Primaire doelstelling voor prestatie

Sensibiliteit en aantal potentiële vals-positieven per uur * Aan de hand van vEEG- en ecg-opnames tijdens het verblijf op de EMU, zullen de sensibiliteit en het aantal potentiële vals-positieve resultaten worden geschat om de performantie van het algoritme om aanvallen te detecteren bij verschillende SDA-instellingen te bevestigen.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen voor prestatie

2. R-golf ecg-detectie * Tijdens de implantatie zal de hartslag van de patiënt worden berekend aan de hand van de gedetecteerde R-golven afkomstig van de implanteerbare pulsgenerator (IPG) en van een standaard ecg-monitor gedurende een vooraf vastgelegd tijdsinterval. De R-golfdetectie zal eveneens worden geëvalueerd na de operatie wanneer de patiënt ontwaakt, bij elk titratiebezoek, bij het begin en einde van het verblijf op de EMU, en tijdens het bezoek in maand 12.

3. Latentie * Verschil tussen het tijdstip waarop de aanval begint en het tijdstip waarop de aanval wordt gedetecteerd door de IPG, op basis van vEEG- en ecg-opnames die werden verzameld tijdens het verblijf op de EMU en beoordeeld door gekwalificeerd personeel, zoals neurologen.
4. Veranderingen in hartslag na stimulatie * Veranderingen in hartslag tijdens en na stimulatie.
5. Frequentie van aanvallen * Baselinemetingen voor frequentie van aanvallen worden verzameld en vergeleken met de gegevens in het patiëntendagboek dat op bepaalde tijdstippen na baseline in ontvangst wordt genomen.
6. Ernst van aanvallen * Baselinemetingen van ernst van aanvallen, beoordeeld door patiënt en door arts, worden bij baseline verzameld en vergeleken met de ernst van aanvallen, zoals beoordeeld door de patiënt op bepaalde tijdstippen na baseline.
7. Duur en intensiteit van aanvallen * Eeg-/ecg-registraties die vóór de studie zijn gemaakt, worden van de studiedeelnemers verzameld en gebruikt voor vergelijking met de duur en intensiteit van aanvallen tijdens soortgelijke registraties tijdens het verblijf op de EMU tijdens de studie.
8. Postictale duur * Eeg-/ecg-registraties die vóór de studie zijn gemaakt, worden van de studiedeelnemers verzameld en gebruikt voor vergelijking met de postictale duur tijdens soortgelijke registraties tijdens het verblijf op de EMU tijdens de studie.
9. Levenskwaliteit * Baselinemetingen van de door de patiënt beoordeelde levenskwaliteit worden bij baseline verzameld en vergeleken met de door de

patiënt beoordeelde levenskwaliteit op bepaalde tijdstippen na baseline.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het systeem dat wordt onderzocht, is de implanteerbare pulsgenerator Model 106 met Model 250 Versie 9.0 programmeersoftware en het ecg-onderdeel; geen van deze onderdelen heeft het EG-keurmerk. De VNS Therapy-geleiders (modellen 302, 303 of 304) en de programmeerkop van model 201 die in de studie worden gebruikt, hebben het EG-keurmerk wel. Alvorens het VNS Therapy-systeem te implanteren of programmeren, moet het studiepersoneel een opleiding volgen over de studieprocedures, inclusief de implantatie en programmering van het systeem.

Doel van het onderzoek

De primaire studiedoelstelling is het evalueren van de cardiaal gebaseerde aanvalsdetectie van het VNS Therapy®-systeem model 106 en stimulatie in de automatische magneetmodus (AMM) bij epilepsiepatiënten. Deze twee nieuwe functies zullen worden geëvalueerd aan de hand van gegevens afkomstig van continue video-elektro-encefalogram- (vEEG) en elektrocardiogramobservatie (ecg) van ictale en niet-ictale events tijdens een verblijf op een epilepsiebewakingsafdeling (EMU * Epilepsy Monitoring Unit).

De secundaire doelstellingen zijn:

1. Validering van de cardiale R-golfdetectie door het model 106-systeem
2. Vergelijking van het aantal stimulatiegerelateerde adverse events van het systeem en het aantal stimulatiegerelateerde adverse events van E-05 om de verschillen in tolerabiliteit te evalueren
3. Typering van de latentieperiode
4. Typering van veranderingen in hartslag na stimulatie
5. Evaluatie van menselijke factoren en de gebruiksvriendelijkheid van het systeem
6. Beoordeling van veranderingen in frequentie van aanvallen t.o.v. baseline
7. Beoordeling van veranderingen in ernst van aanvallen t.o.v. baseline
8. Beoordeling van veranderingen in duur van aanvallen t.o.v. baseline
9. Beoordeling van veranderingen in intensiteit van aanvallen t.o.v. baseline
10. Beoordeling van veranderingen in postictale duur t.o.v. baseline
11. Beoordeling van veranderingen in levenskwaliteit t.o.v. baseline

Onderzoeksopzet

Prospectieve, observationele, ongeblindeerde, multicentrische studie die is opgezet om gegevens te verzamelen over maximaal 35 patiënten bij wie een VNS

Therapy-systeem model 106 is ingeplant, en dit vanaf baseline tot aan het eind van een EMU-verblijf van maximaal 5 dagen. Gedurende de studie zullen de goede klinische praktijken worden nageleefd, inclusief de Verklaring van Helsinki, ISO 14155: 2011, WMO, en MEDDEV 2.7.1.

Tijdens de studie zal bij elke patiënt tijdens de implantatie van het systeem de aanvalsdetectiealgoritme (SDA)-functie worden geactiveerd met het oog op intra-operatieve evaluatie (enkel detectie); ook tijdens het verblijf op de EMU zal dit gebeuren (detectie en automatische stimulatie). Na het verblijf op de EMU zullen de patiënten met het oog op de veiligheid verder worden opgevolgd totdat het product is goedgekeurd door de regelgevende instanties. Maximaal 15 studiecentra kunnen patiënten voor de studie rekruteren; alle centra moeten ervaring hebben met de implantatie en de programmering van VNS Therapy-systemen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Niet van toepassing

Inschatting van belasting en risico

Een chirurgische ingreep en een behandeling met VNS Therapy houden mogelijke risico's, complicaties en bijwerkingen in. De meeste daarvan zijn bekend aan de hand van eerder uitgevoerde klinische studies. Het kan zijn dat de chirurgische ingreep en stimulatie met het VNS Therapy-systeem bijwerkingen inhoudt die niet bekend zijn.

Door de stimulatie kunnen sommige gezondheidsproblemen verergeren. Door stimulatie kunnen astma en bronchitis verergeren. Ook slikproblemen, heesheid en longaandoeningen kunnen door stimulatie verergeren. Bovendien kan stimulatie tot irritatie van de luchtpijp (larynx) leiden, vooral als het om een roker gaat. Het is niet bekend hoe veilig of doeltreffend het VNS Therapy-systeem is bij patiënten met:

- * Een voorgeschiedenis van een eerder uitgevoerde therapeutische hersenoperatie of van een hersenletsel
- * Andere progressieve neurologische ziekten naast epilepsie
- * Een onregelmatige hartslag of andere hartafwijkingen
- * Een voorgeschiedenis van dysautonomieën (problemen die veroorzaakt worden door het autonome zenuwstelsel)
- * Een voorgeschiedenis van een longziekte of longfunctiestoornis, waaronder kortademigheid en astma
- * Een voorgeschiedenis van zweren (maagzweer, duodenumzweer of een andere zweer)
- * Een voorgeschiedenis van flauwvallen
- * Andere vormen van hersenstimulatie
- * Reeds bestaande heesheid
- * Slikproblemen
- * Kortademigheid

* Episodes tijdens dewelke de ademhaling korte tijd stopt tijdens de slaap

Door het effect van de nervus vagus op de maag kunnen duodenum- of maagzweren ontstaan. Als er al gekende maagproblemen zijn, zou de behandeling die erger kunnen maken. Deze maagproblemen zijn echter nog niet gemeld in klinische studies met VNS Therapy.

Een chirurgische ingreep waarbij algehele anesthesie moet worden toegepast, kan het risico van overlijden inhouden. Voor een chirurgische ingreep waarbij het VNS Therapy-systeem moet worden geïmplant, moet lokale, regionale of algehele anesthesie worden gebruikt. In zeldzame gevallen vertraagt de hartslag tijdens een korte stimulatie van de nervus vagus die in de operatiekamer plaatsvindt. Alle patiënten zijn van de vertraging van de hartslag hersteld. Als schade aan de nervus vagus zou optreden, kan dit tot verlamming van de stembanden leiden. Het kan ook tot het hornersyndroom leiden. Bij het hornersyndroom is er sprake van symptomen die het oog en het ooglid treffen en dat men aan één zijde van het gezicht niet zweet. Ook zenuwbeschade kan tijdens de chirurgische ingreep optreden. Dit kan leiden tot definitieve heesheid, slikproblemen of problemen met het maag-darmstelsel.

Mechanische problemen:

De volgende problemen kunnen zich voordoen:

- * Het kan zijn dat de pulsgenerator niet goed werkt en geen stimulatie of te veel stimulatie afgeeft.
- * Het kan zijn dat de pulsgenerator of bipolaire elektrode beweegt of door de huid dringt.
- * Het kan zijn dat de bipolaire elektrode breekt of corrodeert, loskomt of zich verplaatst.
- * Het kan zijn dat de batterij in de pulsgenerator leeg is (het einde van de levensduur bereikt).

Mechanische problemen moeten mogelijk met een chirurgische ingreep worden verholpen. Door de chirurgische ingreep kan de zenuw zwellen omdat de verbindingdraad rondom de nervus vagus is geplaatst. Als de pulsgenerator en elektrode worden verwijderd, is het mogelijk dat de zenuw zwelt door de handelingen die met de zenuw worden uitgevoerd. Wanneer het VNS Therapy-systeem beweegt, kan dit een schadelijk effect hebben op de nervus vagus of andere delen in het lichaam. Men mag de pulsgenerator en bipolaire elektrode niet bewegen of verdraaien.

Wanneer de pulsgenerator niet goed werkt, kan dit de nervus vagus beschadigen. Een foutieve werking kan leiden tot definitieve heesheid of andere complicaties. Een foutieve werking kan tot een kortere levensduur van de batterij van de pulsgenerator leiden dan men normaal gezien verwacht.

Verder zijn er risico's die specifiek verband houden met het model 106 van het VNS Therapy-systeem dat bedoeld is om een verhoogde hartslag te detecteren die verband houdt met sommige epileptische aanvallen. Die risico's zijn de

volgende:

- * Als bescherming tegen situaties waarbij het hulpmiddel te vaak een stimulatie zou afgeven omdat het de hartslag niet correct detecteert, is het hulpmiddel zodanig geprogrammeerd dat het hartslagen negeert die te hoog of te onwaarschijnlijk zijn om waar te zijn en daarom zal het in die situaties geen stimulatie afgeven. Als extra bescherming tegen overmatige stimulatie volgt er na elke stimulatie een pauzeperiode die minstens even lang duurt als de stimulatieperiode. Bovendien kan het hulpmiddel niet zodanig worden geprogrammeerd dat het vaker een stimulatie afgeeft dan het geval is met het VNS Therapy-systeem dat momenteel is goedgekeurd.
- * Vermits stimulatie soms tijdelijk een verhoogde hartslag kan veroorzaken, is het hulpmiddel zodanig geprogrammeerd dat het na stimulatie een minimale periode zal wachten voordat het opnieuw een verhoogde hartslag kan detecteren en opnieuw een stimulatie afgeeft.
- * Als het hulpmiddel te gevoelig wordt afgesteld, kan het zijn dat het te vaak een stimulatie afgeeft. Cyberonics heeft instructies aan de arts gegeven over hoe de eerste instellingen moeten worden gekozen om te voorkomen dat het hulpmiddel te gevoelig is.
- * Als het hulpmiddel zodanig wordt afgesteld dat het niet gevoelig genoeg is, kan het zijn dat het niet vaak genoeg een stimulatie afgeeft. Cyberonics heeft instructies aan de arts gegeven over hoe de eerste instellingen moeten worden gekozen om te voorkomen dat het hulpmiddel niet gevoelig genoeg is. Bovendien, als er een epileptische aanval optreedt en het hulpmiddel geen stimulatie afgeeft, kan de stimulatie manueel afgegeven worden door de magneet over de generator te bewegen (stimulatie met magneetmodus).
- * Als de hartslag bij het begin van een epileptische aanval niet verhoogt of als het hulpmiddel bij het begin van een epileptische aanval geen verhoogde hartslag detecteert, krijgt de patiënt toch nog de normale modus van het VNS Therapy-systeem met de programmeerde instellingen en kan hij/zij bovendien stimulatie met magneetmodus starten door de magneet over de generator te bewegen.
- * MRI of andere bronnen van elektromagnetische interferentie kunnen ertoe leiden dat het hulpmiddel een ongewenste stimulatie afgeeft. De patiënt moet MRI en andere bronnen van elektromagnetische interferentie vermijden. De arts heeft de instructie gekregen om het hulpmiddel opnieuw te programmeren voor medische procedures waarbij mogelijk MRI wordt gebruikt of andere apparatuur waardoor elektromagnetische interferentie kan ontstaan.
- * Met de standaard VNS Therapy wordt altijd op regelmatige tijdstippen stimulatie afgegeven. Met AMM daarentegen gebeurt de stimulatie niet op regelmatige tijdstippen en kan stimulatie daarom onvoorspelbaar blijken te zijn.

Contactpersonen

Publiek

Cyberonics, Inc.

100 Cyberonics Blvd.
77058 Houston, Texas
US

Wetenschappelijk

Cyberonics, Inc.

100 Cyberonics Blvd.
77058 Houston, Texas
US

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. Patiënten met een klinische diagnose van medisch refractaire epilepsie, die wordt gedomineerd door partiële aanvallen en die geschikt zijn voor implantatie van het VNS Therapy-systeem model 106.
2. Patiënten met een voorgeschiedenis van een snelle hartslag (tachycardie) geassocieerd met het begin van een aanval, op basis van klinische gegevens afkomstig uit de medische voorgeschiedenis, opname/ziekenhuisresultaten, of eerdere neurofysiologische evaluaties.
3. De patiënten moeten bereid zijn om een EMU-evaluatie te ondergaan gedurende ten minste drie dagen, met activering van de AMM-functie tijdens het verblijf op de EMU.
4. De patiënten moeten gemiddeld * 6 aanvallen per maand hebben; die zijn bijgehouden in een dagboek of door de patiënt zijn gerapporteerd in de 3 maanden voorafgaand aan opname in de studie.

5. Patiënten moeten een piek-piek R-golfamplitude hebben van meer dan of gelijk aan 0,25 mV op een ecg, gemeten op de voorgestelde elektrodeplaats in de hals tot de voorgestelde generatorplaats in de borstkas met behulp van oppervlakte-ecg-elektroden.
6. De patiënten moeten ten minste 18 jaar oud zijn.
7. De patiënten moeten in goede algemene gezondheid zijn en ambulante patiënt zijn.
8. De patiënt of voogd moet bereid en in staat zijn om de geïnformeerde toestemming in te vullen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De patiënt heeft een bilaterale of linkercervicale vagotomie ondergaan.
2. De patiënt gebruikt momenteel of wordt verwacht gebruik te maken van kortegolfdiathermie, microgolfdiathermie of therapeutische ultrasound diathermie.
3. Implantatie van een VNS Therapy-systeem zou (volgens de onderzoeker) een onaanvaardbaar chirurgisch of medisch risico voor de patiënt inhouden.
4. Men verwacht dat de patiënt beeldvorming van het volledige lichaam met behulp van magnetische resonantie (MRI-scan) zal moeten ondergaan.
5. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van VNS Therapy.
6. De patiënt heeft een gedocumenteerde voorgeschiedenis van klinisch significante bradycardie (hartslag lager dan 50 slagen per minuut) tijdens aanvallen.
7. De patiënt heeft een significante psychiatrische stoornis, een voorgeschiedenis van depressie of suïcidaliteit zoals gedefinieerd volgens DSM IV-TR, die volgens de onderzoeker een onaanvaardbaar risico voor de patiënt zou inhouden of zou verhinderen dat de patiënt de studie met succes voltooit.
8. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van status epilepticus in de 3 maanden voorafgaand aan zijn opname in de studie.
9. De patiënt krijgt geneesmiddelen specifiek voor een cardiale of autonome stoornis voorgeschreven, die volgens de onderzoeker de hartslagrespons zouden beïnvloeden, tenzij de patiënt ictale tachycardie heeft bij inname van genoemde geneesmiddelen. Het betreft hier onder meer bèta-adrenerge antagonisten (*bètablokkers*).
10. De patiënt van wie al langer bekend is dat hij/zij klinisch significante cardiovasculaire ritmestoornissen heeft evenals de patiënt die klinisch betekenisvolle cardiovasculaire ritmestoornissen heeft die zijn vastgesteld met een 24-uurs Holter-registratie gemaakt tijdens het baselinebezoek.
11. De patiënt was in de loop van de voorbije twee jaar verslaafd aan alcohol of verdovende middelen, zoals gedefinieerd volgens DSM IV-TR.
12. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van uitsluitend psychogene of pseudoaanvallen.
13. De patiënt is een zwangere vrouw. Vrouwen die kinderen ter wereld kunnen brengen, moeten een zwangerschapstest afleggen.
14. De patiënt neemt momenteel deel aan een andere onderzoeksstudie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-01-2013
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	implanteerbare pulsgenerator model 106 & Model 250 versie 9.0 programmeersoftware
Registratie:	Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2012

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)

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
Ander register	Aanmelding bij clinicaltrials.gov is pending
CCMO	NL35548.068.11