

Een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek ter evaluatie van de veiligheid en de cardiovasculaire effecten Algisyl-LVR* als methode voor het verbeteren van het functioneren van de linkerhartkamer bij patiënten met gedilateerde cardiomyopathie (AUGMENT-HF)

Gepubliceerd: 05-07-2012 Laatst bijgewerkt: 26-04-2024

Het doel van het AUGMENT-HF-onderzoek is het leveren van bewijs voor het veiligheidsprofiel geassocieerd met Algisyl-LVR* en de eerste bewijzen van de werkzaamheid van het instrument.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38421

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AUGMENT-HF

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

hartfalen, verminderde pompfunctie van het hart.

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: LoneStar Inc

Overige ondersteuning: LONESTAR HEART;INC.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chronisch hartfalen, gedilateerde cardiomyopathie, medisch hulpmiddel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Het primaire eindpunt voor veiligheid is de inschatting van de mortaliteit na 30 dagen geassocieerd met het implanteren van Algisyl-LVR;
2. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid is de wijziging in piek VO2 vanaf de baseline tot na 6 maanden follow-up.

Secundaire uitkomstmaten

1. Incidentie van ernstige chirurgische complicaties (na 30 dagen);
2. Het optreden van belangrijke met de anaesthesie samenhangende complicaties;
3. Incidentie van ernstige hartaandoeningen (MACE, major adverse cardiac event). Een ernstige hartaandoening (mace) wordt gedefinieerd als hartdood, hartstilstand, myocardinfarct, aanhoudende ventriculaire hartritmestoornissen, longoedeem, acuut hartfalen, instabiele angina pectoris en ernstige bloeding (na 6 maanden);
4. Algemeen optreden en algemeen uitblijven van ernstige bijwerkingen (na 6 maanden);

5. Mortaliteit ongeacht de oorzaak en cardiovasculaire mortaliteit (na 6 maanden);
6. Ziekenhuisopnamen ongeacht de oorzaak en wegens hartfalen (na 6 maanden);
7. Tijd tot de eerste ziekenhuisopname wegens hartfalen (na 6 maanden);
8. Aantal dagen overleving buiten het ziekenhuis (alle oorzaken) in de eerste 6 maanden;
9. Laboratoriumbeoordelingen (na 6 maanden);
10. Bijwerkingen;
11. Meting met beeldvorming van het hart (echo en MRI of kernspintomografie) van verandering in de linkerhartkamer qua volume, ejectiefractie, afmetingen en mitrale regurgitatie (na 6 maanden);
12. 6-minuten loopafstand (na 6 maanden);
13. Kwaliteit van leven gemeten met de KCCQ-vragenlijst (na 6 maanden);
14. Algemene beoordeling door de patiënt (PGA, Patient Global Assessment) (na 6 maanden);
15. NYHA functionele klasse (na 6 maanden).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hartfalen (HF) leidt tot een lage levensverwachting, verminderde levenskwaliteit, herhaalde ziekenhuisopnamen en aanzienlijke kosten. De ziekte is verantwoordelijk voor 1 à 2% van de uitgaven voor de gezondheidszorg in Europese landen. Hartfalen komt voor bij bijna 10 per 1000 bij de populatie boven 65 jaar. Bijna 80% van de patiënten die met hartfalen in het ziekenhuis worden opgenomen, is ouder dan 65 jaar. Ondanks de huidige geneesmiddelen en medische hulpmiddelen voor de behandeling van hartfalen, blijft de prognose slecht. Bovendien zijn de behandelingsmogelijkheden voor patiënten met

gevoerd hartfalen beperkt, meestal tot een harttransplantatie, LVAD (linkerventrikel-ondersteuningsapparaat) of biventriculair pacen. Ook niet alle patiënten met hartfalen kunnen gebruik maken van deze therapeutische oplossingen wegens klinische contra-indicaties of het kostenplaatje. Het is bekend dat structurele hartafwijkingen een centrale rol spelen bij hartfalen. Er is klinisch bewijs van een sterk oorzakelijk verband tussen een verwijde hartkamer en hartfalen. Omdat blijkt dat verwijding, en niet contractiele dysfunctie, verantwoordelijk is voor de ernst van de ziekte, is het verminderen of de preventie van het schadelijke verwijdingsproces een belangrijke therapeutische doelstelling voor patiënten met deze diagnose. Een therapie die zich specifiek richt op de progressieve dilatatie en vervorming van het linkerventrikel (LV) door de LV-wand te verdikken, de druk op de wand te verminderen en de grootte van de linkerhartkamer te verkleinen, kan daarom een belangrijk nieuw alternatief bieden voor de behandeling van hartfalen. Het onderzochte hulpmiddel in dit onderzoek is Algisyl-LVR*. Het is een nieuw medisch instrument voor een procedure bedoeld ter preventie of omkering van de progressie van LV-vervorming bij gedilateerde cardiomyopathie. Alginaat is een hydrocolloïd met een polysaccharide die wordt gewonnen uit bruin zeewier. Het product heeft een hoge biocompatibiliteit (cytotoxiciteit, mutageniteit, hemolyse, irritatie of sensibilisatie). De kinetika van het alginaat zijn zo aangepast dat de functionele eigenschappen van Algisyl-LVR gelijken op die van myocardweefsel, een sponsachtig, flexibel materiaal. Slechts enkele minuten na vermenging vormen twee verschillende alginaatbestanddelen een door calcium gecrosslinkte hydrogel. De stof kan dus onmiddellijk worden geïnjecteerd. Alginaatpolymeren zijn niet biochemisch afbreekbaar in weefsels van een hoger organisme. De principes voor het maken van weefsel met Algisyl-LVR zijn gericht op het meest kritieke en belangrijkste aspect van de falende hartkamer door direct de druk op de wand te verminderen (verbeterde werking van myocyten) en door strategische, gerichte verkleining van de binnenstraal van de kamer. Deze benadering is uniek en vermijdt de mogelijke, onbedoelde negatieve gevolgen van andere behandelingen, zoals verandering in de diastolische werking, perifere hemodynamiek of verhoogde werkbelasting voor myocyten.

Algisyl-LVR wordt rechtstreeks geïmplant (geïnjecteerd) in het myocardweefsel tijdens één chirurgische (cardiothoracale) ingreep. De implantaten zijn permanent bedoeld en dienen voor verdikking van de LV-wand en vermindering van de spanning op de LV-wand. Ze zorgen ervoor dat de linkerhartkamer kleiner wordt, met een verbeterde pompefficiëntie. De ingebrachte implantaten dienen ook als een soort van prosthetische steiger die verdere vergroting van het ventrikel vermijdt en een gedilateerd linkerventrikel een gunstiger vorm terug geeft. Onderzoeksgegevens hebben aangetoond dat dit instrument zorgt voor onmiddellijke en duurzame verbetering van de hartfunctie. De beoogde klinische voordelen van Algisyl-LVR* zijn verbetering van de structuur en werking van het falende hart met een daarmee samengaannde verbetering van de klinische status en kwaliteit van leven van de patiënt.

Meer informatie vindt u in het onderzoeksprotocol (versie 1.1. van 20 juni 2011), pagina 13, inleiding, en pagina 19, beweegredenen voor het onderzoek.

Doel van het onderzoek

Het doel van het AUGMENT-HF-onderzoek is het leveren van bewijs voor het veiligheidsprofiel geassocieerd met Algisyl-LVR* en de eerste bewijzen van de werkzaamheid van het instrument.

Onderzoekopzet

AUGMENT-HF is een prospectief, gecontroleerd, gerandomiseerd, multicentrisch onderzoek met twee parallelle groepen van gelijke grootte. In aanmerking komende patiënten zullen worden gerandomiseerd (verborgen randomisatie) voor ofwel de groep met het onderzochte hulpmiddel of de groep die zoals gebruikelijk wordt behandeld. Het tijdstip van randomisatie is het beginpunt van de follow-up. Het beginpunt van follow-up voor chirurgische mortaliteit en chirurgische complicaties is de datum van de cardiothoracale ingreep (of poging ertoe). Het primaire eindpunt voor veiligheid is de mortaliteit na 30 dagen ongeacht de oorzaak en geassocieerd met het implanteren van Algisyl-LVR. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid is de wijziging in piek VO₂ vanaf de baseline tot na 6 maanden follow-up. De secundaire eindpunten evalueren de effecten van het instrument in vergelijking met de controlegroep door middel van functionele, structurele, biochemische en electrocardiografische onderzoeken 3, 6 en 12 maanden na de randomisatie. Een onafhankelijke toezichtscommissie veiligheid en gegevens (data and safety monitoring board, DSMB) zal toezicht houden op de veiligheid van patiënten. De resultaten van het onderzoek zullen worden beoordeeld door een Clinical Endpoint Committee (CEC) die geblindeerd is voor de indeling van de onderzoeksgroepen. De gegevens van de cardiopulmonale inspanningstest, beeldvorming van het hart, bloedonderzoeken en 24-uurs Holteronderzoek zullen worden geëvalueerd door centrale laboratoria die allemaal geblindeerd zijn voor de indeling van de onderzoeksgroepen. Patiënten toegewezen aan de Aligysl-LVR groep krijgen Algisyl-LVR* toegediend (geïmplanterd) tijdens een chirurgische ingreep die zal worden gepland 7 à 10 dagen na de randomisatie.

Patiënten die door het toeval aan de controlegroep zijn toegewezen, zullen voor hun hartziekte worden behandeld conform de huidige aanbevelingen. Na het follow-upbezoek na 12 maanden, krijgen de patiënten die waren toegewezen aan de controlegroep de keuze om zich te registreren voor klinisch onderzoek

LSH-11-001: een open-label rollover onderzoek voor patiënten gerandomiseerd naar de controlegroep in onderzoek LSH-10-001. Om in aanmerking te komen voor onderzoek LSH-11-001 en met de Algisyl-LVR* te worden behandeld, moeten de patiënten voldoen aan de inclusie- en exclusiecriteria die zijn vastgelegd voor onderzoek LSH-10-001.

De follow-up in dit onderzoek is onderverdeeld in twee fasen - de

werkzaamheidsfase' en de 'verlengde follow-upfase. De werkzaamheidsfase

eindigt nadat de laatst gerandomiseerde patiënt het bezoek op 6 maanden heeft voltooid. Tijdens deze periode zal met alle patiënten telefonisch contact worden opgenomen 30 dagen na de randomisatie. De patiënten zullen ook naar de polikliniek komen 3 en 6 maanden na de randomisatie voor een herhaling van de onderzoeken naar de parameters voor werking en structuur van het hart en een beoordeling van hun kwaliteit van leven. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid en de secundaire eindpunten voor veiligheid en werkzaamheid zullen op dit tijdstip worden geanalyseerd. Tijdens de 'uitgebreide follow-upfase' zullen de patiënten om de 6 maanden naar de polikliniek terugkomen totdat elke patiënt in totaal 24 maanden follow-up heeft voltooid. Tijdens deze fase zullen hoofdzakelijk gegevens over de veiligheid op de lange termijn worden verzameld.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten die zijn gerandomiseerd naar de groep met het onderzochte hulpmiddel zullen 7 à 10 dagen na de randomisatie in het ziekenhuis worden opgenomen voor de cardiothoracale chirurgie met beperkte anterolaterale thoracotomie (ongeveer 10 à 15 cm) voor implantatie van Algisyl-LVR. Verwacht wordt dat de operatie ten hoogste 1 uur zal duren. Met het oog op de veiligheid van de patiënt zullen de standaardmethoden voor intraoperatieve controle worden gebruikt, waaronder continue hartbewaking, arteriële lijnen voor bloeddrukmeting, transoesophageale echocardiografie en metingen van de pulmonale arteriële druk. De chirurg zal Algisyl-LVR toedienen zoals beschreven in de gebruikshandleiding van Algisyl-LVR. De hartchirurgen moeten een toereikende, gedocumenteerde opleiding hebben voltooid voordat zij het instrument implanteren. De chirurg zal ook onder het toezicht staan van een hartchirurg die Algisyl-LVR reeds eerder heeft geïmplant. Verwacht wordt dat patiënten gedurende ten hoogste 8 dagen na de ingreep in het ziekenhuis zullen blijven.

Inschatting van belasting en risico

1. Last en risico's

De aard en omvang van de risico's en voordelen van deelname aan het AUGMENT-HF-onderzoek zijn beschreven in paragraaf 14 van het onderzoeksprotocol (versie 1.1 van 20 juni 2011). Daarnaast zijn alle vastgestelde, bekende risico's beschreven in de Investigator Brochure (brochure voor onderzoekers) van Algisyl-LVR (versie 5.1 van 09 augustus 2011).

Risico's geassocieerd met de cardiothoracale ingreep:

Het is te verwachten dat de risico's en ongemakken voor de patiënten onder meer de risico's zijn die een patiënt altijd loopt bij cardiothoracale chirurgie.

Risico's geassocieerd met het onderzochte hulpmiddel:

Mogelijke risico's van het onderzochte hulpmiddel zijn onder meer hartritmestoornissen wegens het manipuleren van het hart tijdens de plaatsing van het implantaat. Trombo-embolie door verplaatsing van een intracardiale trombus of door onvrijwillige penetratie van het hulpmiddel (de hydrogel) in de LV-holte tijdens het implanteren kan leiden tot een beroerte, longembolie,

myocardinfarct of perifere embolie. Zoals het geval is met alle implantaten, kan dit onderzochte hulpmiddel het infectierisico verhogen. Slechtere hemodynamiek kan het resultaat zijn van onjuist gebruik van het instrument, beschadiging van de kransslagaders of abrasie van het hartoppervlak tijdens het implanteren. De effecten voor het hartweefsel zijn echter geëvalueerd in onderzoeken met dieren zonder dat bewijs is gevonden voor problemen tijdens het implanteren van het instrument. Onderzoek bij dieren heeft ook aangetoond dat het implantaat biocompatibel is.

Evaluatie van het optreden van zaken zoals overmatige fibrose of constrictie gerelateerd aan het onderzochte hulpmiddel zal het hele onderzoek lang worden gecontroleerd. Tot op heden zijn geen dergelijke voorvallen waargenomen bij onderzoek met dieren of onderzoek met mensen. Indien de arts bepaalt dat hartcompressie of -beschadiging gerelateerd aan het implanteren, daaropvolgende fibrosevorming of weefselreactie leidt tot verslechtering van de hemodynamiek die niet te behandelen is met alleen hartmedicatie, zijn de volgende chirurgische mogelijkheden beschikbaar:

- Grid-tagging aan het oppervlak van het epicardium voor het opheffen van een vernauwing. In de medische literatuur zijn er verschillende meldingen van geslaagde toepassingen van deze techniek bij patiënten met pericarditis constrictiva geassocieerd met vernauwing van het epicardium. Zie: Heimbecker R, et al., Surgical Technique for the Management of Constrictive Epicarditis Complicating Constrictive Pericarditis (The Waffle Procedure), Annals of Thoracic Surgery, Vol 36, No 3, Nov 1983. Zie ook: Faggian G, et al., Constrictive Epicarditis After Open Heart Surgery: The Turtle Cage Operation, Journal of Cardiac Surgery, Vol 5, No 4, 1990.
- Plaatsing van een ondersteunings- of vervangingsimplantaat voor het hart (tenzij de patiënt contra-indicaties heeft).
- Harttransplantatie (tenzij de patiënt contra-indicaties heeft).

De risico's van deelname aan dit onderzoek zijn zo klein mogelijk gehouden door de volgende maatregelen:

- Selectie van ervaren klinische centra.
- Toereikende en gedocumenteerde opleiding van de cardiothoracale chirurg. Bovendien zullen chirurgen onder toezicht staan voor de ingreep bij hun eerste twee patiënten.
- Toereikende opleiding voor de andere leden van het centrumteam die verantwoordelijk zullen zijn voor de follow-up van patiënten tijdens het onderzoek.
- Streng selectie van patiënten (streng inclusie- en exclusiecriteria gedefinieerd in het protocol).
- Een Data and Safety Monitoring Board (DSMB) zal toezicht houden op de veiligheid van patiënten. De commissie zal de gegevens van de patiënten controleren op vooraf vastgestelde tijdstippen in de loop van het onderzoek.
- Duidelijke en ondubbelzinnige regels voor stopzetting zijn gedefinieerd in het onderzoeksprotocol (paragraaf 4.1, pagina 21 van het onderzoeksprotocol, versie 1.1 van 20 juni 2011). De DSMB is verantwoordelijk voor de toepassing

van de regels voor stopzetting.

- Veelvuldige controles: tijdens frequente bezoeken aan het centrum zal worden gecontroleerd of het onderzoek juist wordt gevoerd en beheerd.

2. Mogelijke voordelen

Een van de voordelen voor patiënten die deelnemen aan het onderzoek, is de erkenning dat zij bijdragen aan een beter inzicht in het mogelijke gebruik van Algisyl-LVR. Patiënten kunnen ook genieten van het voordeel dat hun gezondheid zorgvuldiger zal worden bewaakt. Patiënten toegewezen aan de Algisyl-LVR-groep kunnen een verbetering vertonen in de klinische verschijnselen en symptomen van hun hartziekte en hun gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit kan verbeteren.

Contactpersonen

Publiek

LoneStar Inc

LONESTAR HEART, INC 26051 MERIT CIRCLE, SUITE 102
LAGUNA HILLS, CA 92653
US

Wetenschappelijk

LoneStar Inc

LONESTAR HEART, INC 26051 MERIT CIRCLE, SUITE 102
LAGUNA HILLS, CA 92653
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

8 - Een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek ter evaluatie van de veiligheid en d ... 9-05-2025

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. De patiënten moeten een schriftelijke geïnformeerde toestemming willen en kunnen geven;
2. De patiënten moeten volwassen zijn (≥ 18 jaar en ≤ 79 jaar), man of vrouw;
3. De patiënten moeten een stabiele evidence-based behandeling hebben voor hartfalen;
4. De patiënten moeten een ejectiefractie van het linkerventrikel hebben gelijk aan of lager dan 35%, vastgesteld via echocardiografie, cardiale katherisatie, radionuclidescan of magnetische beeldvorming (gemeten binnen de afgelopen 30 dagen);
5. De patiënten moeten een einddiastolische dimensie van het linkerventrikel hebben die is geïndexeerd tot de lichaamsoppervlakte (LVEDDi) van 30 tot 40 mm/m² (LVEDD/BSA) (gemeten binnen de afgelopen 30 dagen);
6. De patiënten moeten symptomatisch hartfalen hebben met een piek VO₂ van 9,0 - 14,5 ml/min/kg (uitgevoerd m.b.v. een fietsergometer). De patiënten moeten twee cardiopulmonaire inspanningstesten afleggen (binnen 30 dagen na randomisatie en met ten minste 20 uur tussen beide) waarbij het verschil in waargenomen waarde voor piek VO₂ niet groter is dan 15% en waarbij de gemiddelde waarde voor deze twee tests 9,0 - 14,5 ml/min/kg is.
7. Het operatief risico voor de patiënt moet redelijk zijn bevonden en bij de bepaling van het operatief risico moeten ook angiogrammen van de hartslagader en het linkerventrikel worden geëvalueerd;
8. Vrouwelijke patiënten moeten (a) post-menopauzaal zijn, (b) gesteriliseerd zijn, of (c) gepaste voorbehoedsmiddelen gebruiken en een negatieve zwangerschapstest op serum hebben afgelegd in de 7 dagen voorafgaand aan de toepassing van het onderzoeksinstrument.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten waarvoor in de volgende 6 maanden CABG, MVR, harttransplantatie of LVAD is gepland;
2. Patiënten die zich aandienen met cardiogene shock;
3. Patiënten bij wie een mediane sternotomie werd uitgevoerd, komen niet in aanmerking, tenzij de chirurg van oordeel is dat de beperkte thoracotomie links doenbaar is en als redelijk operatief risico wordt ingeschat;
4. Patiënten die zich aandienen met een restrictieve cardiomyopathie zoals die te wijten aan amyloïdose, sarcoïdose of hemochromatose;
5. Patiënten met een voorgeschiedenis van constrictieve pericarditis;
6. Patiënten met een Q-golf-myocardinfarct (MI) in de afgelopen 30 dagen;
7. Patiënten die recent een beroerte hadden (in de 60 dagen voor de chirurgische ingreep);
8. Een wanddikte van de vrije wand van het linkerventrikel (LV), op het midventriculaire

niveau, die dunner is dan 8 mm (echocardiografie bij screening moet een minimale wanddikte van 8 mm bevestigen);

9. Patiënten met een serumcreatininegehalte van > 2,5 mg/dl;

10. Klinisch significante afwijkende waarden voor leverenzymen, d.w.z. AST(SGOT) en ALT (SGPT) meer dan 2,5 keer de bovengrens van de normaalwaarde;

11. Voorgeschiedenis van ernstige COPD (d.w.z. FEV₁ < 1 liter of FEV₁ < 50% voorspeld);

12. De patiënten mogen geen onderzoeksgeneesmiddel uit een ander klinisch onderzoek gebruiken tijdens dit onderzoek of in de 30 dagen vóór registratie voor dit onderzoek;

13. Een levensverwachting van minder dan 1 jaar of elke andere aandoening die, naar het oordeel van de klinische onderzoeker, een onderdeel van het onderzoek in gevaar kan brengen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	20-11-2012
Aantal proefpersonen:	18
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Algisyl-LVR [®]
Registratie:	Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2013
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
CCMO	NL37005.100.12