

Behandeling van slaapgerelateerde ademhalingsstoornis met voornamelijk centraal slaapapneu met adaptieve servoventilatie (ASV) in patiënten met hartfalen

Gepubliceerd: 11-06-2012 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

Het doel van deze studie is het evalueren van de lange termijn effecten en de kosteneffectiviteit van adaptieve servoventilatie (ASV) op de mortaliteit en morbiditeit van patiënten met stabiel hartfalen als gevolg van linker ventrikel systolische...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41427

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SERVE-HF

Aandoening

- Overige aandoening
- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

centraal slaap apneu, hartfalen

Aandoening

sleep disordered breathing

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ResMed Ltd., Australia
Overige ondersteuning: ResMed

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: hartfalen, linker ventrikel systolische dysfunctie, slaap apneu, slaapgerelateerde ademhalingsstoornis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Tijd tot gebeurtenis van:

- 1) mortaliteit door welke oorzaak dan ook of ongeplande ziekenhuisopname / verlenging van ziekenhuisopname voor verslechtering van het hartfalen
- 2) cardiovasculaire mortaliteit of ongeplande ziekenhuisopname / verlenging van ziekenhuisopname voor verslechtering van het hartfalen
- 3) mortaliteit door welke oorzaak dan ook of ongeplande ziekenhuisopname / verlenging van ziekenhuisopname door welke oorzaak dan ook

Harttransplantatie, terechte schok van de ICD, plaatsen van een long term assist device (LTAD) en overleefde reanimatie van een hartaanval worden gescoord als een cardiovasculaire dood, overleefde reanimatie met een andere reden worden gescoord als overlijden door welke oorzaak dan ook

De drie combinaties worden niet parallel getest, maar in een hiërarchische volgorde.

Secundaire uitkomstmaten

- Tijd tot overlijden
- Tijd tot niet-cardiovasculaire dood
- Tijd tot cardiovasculaire dood
- Tijd tot ongeplande ziekenhuisopname / verlenging van ziekenhuisopname als gevolg van verslechtering van het hartfalen of cardiovasculaire dood
- Tijd tot ongeplande ziekenhuisopname / verlenging van ziekenhuisopname met een andere reden of overlijden
- Tijd tot ongeplande ziekenhuisopname / verlenging van ziekenhuisopname met een cardiovasculaire oorzaak of cardiovasculaire dood
- Tijd tot eerste terechte schok in patiënten met ICD (evaluatie over terechtheid wordt ook gedaan door de ERC), plaatsen LTAD (long term assist device), of cardiovasculaire dood
- Tijd tot eerste overleefde reanimatie met elke reden (evaluatie wordt ook gedaan door de ERC)
- Tijd tot eerste overleefde reanimatie bij hartaanval (evaluatie wordt ook gedaan door de ERC)
- Percentage follow up overlevingsdagen zonder ziekenhuisopname / zonder verlenging van de ziekenhuisopname met een cardiovasculaire oorzaak
- Percentage follow up overlevingsdagen zonder ziekenhuisopname / zonder verlenging van de ziekenhuisopname voor andere redenen
- Veranderingen in NYHA classificatie vergeleken met baseline
- Verschil in gezondheidskosten tussen beide behandelingsgroepen

- Veranderingen in Kwaliteit van Leven (KvL) (Minnesota) vergeleken met baseline
- Veranderingen in nierfunctie (gebaseerd op serum kreatinine) vergeleken met baseline
- Veranderingen in 6 minuten wandel afstand (6MWD) vergeleken met baseline
- Veranderingen in AHI en zuurstof desaturatie index vergeleken met baseline
- AHI onder 10 per uur na 12 maanden en ODI onder 5 per uur na 12 maanden
- Atrium fibrilleren tijdens follow-up visites
- Aantal en kosten van ziekenhuisopnames (met tarief/DRG, diagnoses en procedures voor berekenen DRG of de lengte van verblijf en niveau van zorg)
- Kosten van zorg (technologie en service, verpleging, artsbezoek) gerelateerd aan beademing
- Verschil in utiliteiten / KvL (Minnesota en EQ5D) vergeleken met controle groep
- Verschil in kosten verbruiksgoederen
- Kosten-effectiviteit (incremental cost-efficacy ratio)
- Kosten-utiliteit (incremental cost-utility ratio)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks recente verbeteringen in de farmacologische behandeling blijft chronisch hartfalen (HF) een klinisch syndroom met een hoge mortaliteit en morbiditeit. Chronisch HF heeft een enorme impact op de kwaliteit van leven en door de regelmatige opnames van patiënten ook grote consequenties voor de gezondheidszorg budgetten. Ondanks dat therapie met bètablokkers, ACE-remmers en andere medicatie en cardiale resynchronisatie therapie (CRT) standaard therapie is geworden, houden veel patiënten last van persisterende klachten. De meeste patiënten zullen uiteindelijk overlijden door cardiovasculaire

oorzaken, meestal door progressie van het hartfalen. Nieuwe interventies, die symptomen reduceren, de kwaliteit van leven verbeteren en het aantal ziekenhuisopnames en de mortaliteit verminderen zijn gewenst. Deze nieuwe interventies zullen logischerwijs gericht zijn op specifieke subgroepen binnen de chronische HF-patiënten en niet op de gehele populatie.

De behandeling van slaapgerelateerde ademhalingsstoornis (Sleep Disordered Breathing (SDB)) is mogelijk zo'n nieuwe interventie. SDB komt vaak voor in hartfalen populaties (gerapporteerde prevalenties van 50-75%). Het slaapapneu syndroom is een slaapgerelateerde ademhalingsstoornis. Er zijn twee vormen: obstructief slaapapneu (OSAS) en centraal slaapapneu (CSAS)/Cheyne-Stokes ademhaling (CSR). OSAS komt voor in 20-45% van de HF-patiënten, een percentage dat duidelijk hoger is dan in de normale populatie. CSAS/CSR wordt gerapporteerd in 25-40% van de HF-patiënten.

Er zijn verschillende mechanismes waardoor slaapapneu schadelijk kan zijn voor de hartfunctie, zoals hypoxia, herhaalde arousals tijdens de slaap met daarbij een verhoogde sympathische activiteit. Behandeling van OSAS met CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) reduceert hypoxia en het aantal arousals, en na een effectieve behandeling van een aantal maanden ook de sympathische activiteit. Uit onderzoek is gebleken dat CPAP ook leidt tot daling van de bloeddruk. Twee studies lieten duidelijke verbeteringen zien in de hartfunctie over een periode van 1 en 3 maanden. Er is echter tot op heden geen grote studie gericht op *survival* uitgevoerd. Gezien het positieve effect van CPAP op slaperigheid, kwaliteit van leven en hypertensie in patiënten met OSAS is een dergelijke studie nu moeilijk uit te voeren in patiënten met OSAS.

CSR leidt tot chemische, neurale en haemodynamische veranderingen die sterk lijken op de veranderingen die gezien worden in OSAS en wordt vooral gezien in de populatie met chronisch hartfalen. Het is een onafhankelijke risicofactor voor overlijden in patiënten met chronisch HF. CSR kan worden behandeld met zuurstof, CPAP of beademing (in oplopende volgorde van effectiviteit). Er zijn echter weinig studies die klinische eindpunten onderzoeken. De enige studie tot op heden die de impact van CPAP bij CSAS en hartfalen op *survival* heeft onderzocht is de CANPAP-studie. Na een geplande interim-analyse bleek de levensverwachting van patiënten in de interventiegroep korter dan die van patiënten in de controlegroep. De CANPAP studie is daarom voortijdig gestopt. Ondanks dat CPAP de CSAS verminderde (AHI daalde van 40 events/uur naar 19 events/uur), de nachtelijke zuurstofsaturatie, en ejectiefractie en 6 minuten wandelafstand verbeterde, was er geen verbetering in levensduur van de patiënten en geen daling in het aantal ziekenhuis bezoeken. Na afloop is er echter nog eens goed gekeken naar de patiënten die een verbetering lieten zien in hun slaapgerelateerde ademhalingsstoornis (minder ademstops). Uit deze analyse bleek dat deze patiënten mogelijk een langere levensduur en een verbeterde hartfunctie hadden.

De auteurs concluderen dat in patiënten met hartfalen, *Positive Airway Pressure* mogelijk zowel de linker ventrikel ejectiefractie als de *survival* verbeteren, wanneer de slaapapneu in een vroegtijdig stadium na start van de behandeling effectief wordt behandeld.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is het evalueren van de lange termijn effecten en de kosteneffectiviteit van adaptieve servoventilatie (ASV) op de mortaliteit en morbiditeit van patiënten met stabiel hartfalen als gevolg van linker ventrikel systolische dysfunctie, die al optimale medische behandeling ontvangen en die een slaapgerelateerde ademhalingsstoornis hebben, met voornamelijk centraal slaapapneu.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd, multicenter, internationaal onderzoek met een parallel groepsdesign, waarbij patiënten worden gerandomiseerd naar of de controle groep (optimale medische behandeling) of naar de groep met actieve behandeling (optimale medische behandeling + gebruik van ASV) in een 1:1 ratio. Er is geen *schijn-positieve luchtwegdruk* behandeling in de controle groep. Aanname: de interventie reduceert de hazard ratio met 20%. De *event rate* in de controle groep is 35% in het eerste jaar. Er wordt aangenomen dat de hazard ratio constant is.

De studie is gebaseerd op een event-driven (gestuurd door gebeurtenissen) design: de laatste analyse zal worden uitgevoerd wanneer 651 events zijn geobserveerd of wanneer de studie is stopgezet bij een van de interim analyses. De primaire analyse wordt uitgevoerd in de *intention-to-treat* populatie, die bestaat uit alle gerandomiseerde patiënten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De AutoSet CS is een adaptieve servoventilator en is ontwikkeld op basis van ventilatoren voor positieve overdrukbehandeling (PAP). ASV normaliseert de ademhaling, waardoor slaaponderbrekingen en sympathische activiteit afnemen. ASV bepaalt de benodigde drukondersteuning om het doelvolumen te behalen, het verhoogt de drukondersteuning als reactie op hypoventilatie, verlaagt de drukondersteuning als reactie op hyperventilatie, schakelt in geval van ernstig centraal apneu over op de 'timed modus met back up frequentie', voorziet in een constante lage druk als End Expirator Pressure (EPAP) tegen mogelijk aanwezig zijnde obstructieve apneus. De AutoSet CS geeft een ondersteuningsdruk (ventilatory pressure support) tussen de 3 en 16 cmH₂O, bovenop een EPAP druk tussen de 4 en 15 cmH₂O. De standaard EPAP is 5 cmH₂O. De maximale inspiratoire druk is gelimiteerd op 25 cmH₂O. De AutoSet CS biedt >Climate Control>, een bevochtigingssysteem dat zich aanpast aan de condities van de omgeving om zo optimale druk en temperatuur te kunnen leveren, en daarmee de lange termijn therapietrouw te bevorderen.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn geen bijwerkingen en ongemakken te verwachten door deelname aan dit onderzoek. De AutoSet CS wordt al meer dan 10 jaar gebruikt en is CE gecertificeerd, wat betekent dat de machine is goedgekeurd voor gebruik in

landen van de Europese Unie.

Het bloedprikken kan na afloop een klein blauw plekje veroorzaken op de plaats waar is geprikt. Soms kan het masker dat wordt gebruikt bij de AutoSet CS als onprettig of oncomfortabel worden ervaren. In dat geval wordt het masker geruild voor een ander masker.

Wanneer geloot wordt voor de interventiegroep (ASV+standaard medische behandeling) hopen we te zien dat door het gebruik van de ASV therapie de slaapgerelateerde ademhalingsstoornis verbetert en mogelijk ook dat het verloop van het hartfalen vertraagt

Wanneer geloot wordt voor de controlegroep dan is de kans groot dat het onderzoek geen directe voordelen voor de patiënt oplevert. Alle informatie die uit dit onderzoek komt, kunnen we echter goed gebruiken en mogelijk kunnen we op basis van de informatie uit dit onderzoek in de toekomst de behandeling van mensen met een soortgelijke aandoening verbeteren.

Contactpersonen

Publiek

ResMed Ltd., Australia

Elizabeth Macarthur Drive 1
Bella Vista NSW 2153
AU

Wetenschappelijk

ResMed Ltd., Australia

Elizabeth Macarthur Drive 1
Bella Vista NSW 2153
AU

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)

- Patiënten 22 jaar of ouder
- Chronisch hartfalen (>12 weken sinds diagnose) volgens de huidige richtlijnen (ESC, ACC/AHA)
- Linker ventrikel systolische dysfunctie (LVEF $\leq$ 45% bij echocardiografie, radionuclide angiografie, linker ventriculografie, of cardiale MRI) gedocumenteerd minder dan 12 weken voorafgaand aan randomisatie
- NYHA klasse III of IV op moment van inclusie of een NYHA klasse II met tenminste een ziekenhuisopname voor HF in de laatste 24 maanden
- Geen ziekenhuisopname voor HF in de laatste 4 weken voorafgaand aan inclusie
- Optimale medische behandeling volgens richtlijnen (zie Appendix X) zonder verandering in medicatie in de 4 weken voorafgaand aan randomisatie. Wanneer geen beta blockers of ACE remmers/ ARB antagonisten zijn/worden voorgeschreven, moeten de redenen hiervoor worden gedocumenteerd
- Slaapgerelateerde ademhalingsstoornis (SDB) (AHI > 15 events/uur met $\geq$ 50% centrale events en een centrale AHI $\geq$ 10 events/uur, op basis van polygrafie of polysomnografie (gebaseerd op totale recording tijd (TRT)), gedocumenteerd minder dan 4 weken voorafgaand aan randomisatie. Flow moet gemeten worden met een nasale canule
- Patiënt is in staat informatie over de studie te begrijpen en in staat informed consent te tekenen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Significant COPD met Forced Expiratory Volume in één seconde (FEV1) <50% (European Respiratory Society criteria) in de laatste 4 weken voorafgaand aan randomisatie
- Zuurstof saturatie in rust overdag $\leq$ 90% bij inclusie
- Huidig gebruik van Positive Airway Pressure (PAP) - therapie
- Levensverwachting minder dan 1 jaar door ziekten niet gerelateerd aan chronisch hartfalen
- Cardiale operatie, Percutane Coronaire Interventie (PCI), Myocardinfarct (MI), of instabiele angina in de 6 maanden voorafgaand aan randomisatie
- CRT-implantatie (of CRT-D of CRT-P) ingepland of CRT-implantatie in de 6 maanden voorafgaand aan randomisatie
- Transient ischemic attack (TIA) of herseninfarct (CVA) in de 3 maanden voorafgaand aan randomisatie

- Ernstige hartklepaandoening, obstructief of regurgitant, of elke klepinsufficiëntie, waarvan is te verwachten dat een operatie nodig is tijdens de trial
- Acute myocarditis/pericarditis in de 6 maanden voorafgaand aan randomisatie
- Onbehandelde of therapieongevoelige Restless legs-Syndroom (PLMS) volgens de criteria genoemd in Appendix IX tijdens study entry
- Patiënten voor wie het gebruik van de AutoSet CS contra-geïndiceerd is volgens de gebruikshandleiding van de ASV
- Zwangerschap

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	27-08-2012
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	ASV AutoSet CS
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2012
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2015
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
ClinicalTrials.gov	NCT00733343
CCMO	NL38915.042.11