

Voordeel van twee-kamer stimulatie met *Closed Loop Stimulation (CLS)* bij bewustzijnsverlies omwille van reflex syncope tevens geïnduceerd door middel van de kanteltafeltest (type cardio-inhibitoir). Gerandomiseerd dubbel-blind onderzoek.

Gepubliceerd: 27-07-2015 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

Primair studie doel: De studie heeft als primair doel om de tijd tot het heroptreden van een syncopale episode te vergelijken tussen: * Actieve groep (CLS): CLS samen met DDD pacing (stimulatie) * Controle groep (CTL): Zonder stimulatie, enkel...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42000

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BIOSync CLS studie

Aandoening

- Overige aandoening
- Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG

Synoniemen aandoening

reflex syncope (bewustzijnsverlies) tevens geïnduceerd door de kanteltafeltest (type cardio-

inhibitorisch)

Aandoening

Cardio-inhibitorisch reflex syncope

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Biotronik

Overige ondersteuning: Biotronik SE & CO. KG

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CLS, kanteltafeltest, Syncope, Vasovagaal

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Syncope

Secundaire uitkomstmaten

Pre-syncope

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Volgens de recenste update van de 'European Society of Cardiology (ESC)' richtlijnen voor cardiale stimulatie is er een klasse IIb (level of evidence B) indicatie voor permanente cardiale stimulatie bij patiënten ouder dan 40 jaar met een kanteltest geïnduceerde cardio-inhibitorische reflex syncope die zich herhaaldelijk en frequent voordoet en waarbij andere therapieën niet succesvol waren.

Deze richtlijn is tot stand gekomen omdat de huidige gerandomiseerde klinische studies (RCTs) niet conclusief waren door limitaties in studie design en controversiële resultaten opleverden.

Bijgevolg werd beslist dat stimulatie overwogen kan worden (klasse IIb indicatie) in patiënten met een kanteltest geïnduceerde cardio-inhibitorische

reflex syncope (vasovagale syncope), nadat elke andere cardiale disfunctie die tot bewustzijnsverlies kan leiden of andere niet-synkopale oorzaken (epilepsie, metabolisch,...) zijn uitgesloten.

Anderzijds, gaven de ESC richtlijnen voor diagnose en management van syncope (2009) aan dat cardiale stimulatie voordelig was en zeker overwogen moet worden (klasse IIa indicatie) in patiënten ouder dan 40 jaar met frequent heroptreden van reflex syncopes over langere periodes.

Recent toonde een subanalyse van de ISSUE 3 studie aan dat een asystole response op een kanteltest gelijkaardige klinische reacties van asystole voorspellen bij follow-up met een waarschijnlijkheid van 86%, en dus eerder verwijst naar een klasse IIa indicatie voor cardiale stimulatie. Dit is voornamelijk de reden waarom de voorkeur uitgaat naar cardiale stimulatie in gestructureerde syncope praktijken, alsook in de standaard praktijk.

Twee-kamer stimulatie (DDD) met een automatische functie (rate-response: R) werd in de meeste gerandomiseerde studies geprogrammeerd om snel te reageren op een daling in het hartritme. Dit door het atrium en ventrikel te stimuleren (atrio-ventriculaire stimulatie in DDD modes met R functie: DDDR) voor een geprogrammeerd interval. Slechts enkele studies hebben aangetoond dat DDD-CLS ook efficiënt kan zijn in deze omstandigheden. De DDD-CLS mode verzamelt intracardiale impedantie curves tijdens de systolische fase van de hartcyclus door zeer kleine, maar met een hoge frequentie, stoompulsjes uit te sturen. De vorm van de verzamelde curves wordt beïnvloed door de contractiliteit van het hart waardoor op basis van deze contractiliteit de nood aan stimulatie bepaald kan worden in alle omstandigheden.

Er wordt verondersteld dat een stijging in de contractiliteit tijdens de eerste fase van een vasovagale syncope het systeem kan aanzetten tot de activatie van atrio-ventriculaire stimulatie waardoor deze vagale reactie wordt tegengewerkt. Daardoor zou de CLS functie in een zeer vroeg stadium kunnen anticiperen in tegenstelling tot de R functie die pas geactiveerd wordt als de vagale reactie al even bezig is.

Hieruit kunnen we concluderen dat verder onderzoek uiterst belangrijk is en heel waarschijnlijk een impact zal hebben op de huidige behandelingsrichtlijnen.

Doel van het onderzoek

Primair studie doel:

De studie heeft als primair doel om de tijd tot het heroptreden van een synkopale episode te vergelijken tussen:

- * Actieve groep (CLS): CLS samen met DDD pacing (stimulatie)
- * Controle groep (CTL): Zonder stimulatie, enkel sensing ("ODO" mode = PM stimulatie functie op "UIT"))

De verwachting is dat de tijd tot het heroptreden van een syncopale episode bij een opvolging van twee jaar verschillend is tussen de twee behandelingsgroepen:

H0: $SCLS(t=2 \text{ jaar}) = SCTL(t=2 \text{ jaar})$

H1: $SCLS(t=2 \text{ jaar}) * SCTL(t=2 \text{ jaar})$

Secundair studie doel:

De studie heeft als secundair doel om de tijd tot het heroptreden van een pre-syncope of syncopale episode, welke het eerst optreedt, te vergelijken tussen de twee studie groepen.

De verwachting is dat de tijd tot het heroptreden van dit gecombineerd eindpunt bij een opvolging van twee jaar verschillend is tussen de twee behandelingsgroepen:

H0: $SCLS(t=2 \text{ jaar}) = SCTL(t=2 \text{ jaar})$

H1: $SCLS(t=2 \text{ jaar}) * SCTL(t=2 \text{ jaar})$

Onderzoeksopzet

Multicenter, internationaal, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd, dubbelblind, interventioneel onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen dadelijk na inclusie gerandomiseerd worden in de actieve of placebo groep (controle groep). Beide groepen krijgen eenzelfde Biotronik pacemaker met CLS functie. In de actieve groep wordt de pacemaker stimulatie functie (DDD mode) samen met de CLS functie aangezet voordat de patiënt het ziekenhuis verlaat. Bij de controle groep zal de pacemaker stimulatie functie op "UIT" worden gezet en dus enkel het hartritme monitoren zonder te stimuleren ("ODO" mode). Dit wordt geprogrammeerd voordat de patiënt het ziekenhuis verlaat. De "ODO" modus valt buiten de "intended use" van de pacemaker, de onderzoekers van de deelnemende ziekenhuizen kunnen deze modus aanzetten via een speciale code. Het enige verschil in vergelijking met de standaard procedure is de programmatie van de "ODO" modus (PM stimulatie functie op "UIT" in de controle groep, en dus ook geen CLS functie).

Inschatting van belasting en risico

De risico's die gepaard gaan met de pacemaker implantatie en de bijhorende follow-up procedure zijn niet studie specifiek en niet anders dan de risico's die bij een standaard pacemaker implantatie en follow-up horen. Deze risico's worden verder beperkt aangezien er enkel medische hulpmiddelen gebruikt mogen worden met een CE label, enkel studie sites en onderzoekers met een bewezen

lange termijn ervaring in pacemaker implantatie mogen deelnemen en enkel studie sites en onderzoekers worden geselecteerd waarvoor de implantatie van een pacemaker in deze patiënten populatie ingesloten in de BIOSync CLS studie binnen de routine praktijk valt.

Desalniettemin zullen patiënten een randomisatie procedure ondergaan waarbij ze tot de actieve (PM stimulatie "aan", met CLS functie) of tot de placebo groep (PM stimulatie functie "UIT") worden toegewezen. De placebo groep ondergaat ook de pacemaker implantatie maar de stimulatie en CLS functie worden niet aangezet tot het bereiken van het primair eindpunt, enkel de sensing en diagnostische functies zullen actief zijn ("ODO" mode). De mogelijke risico's verbonden aan de programmatie van de "ODO" modus worden beschreven in het CIP sectie 6.2, de Investigator Brochure en het Risk Analyses document. Er worden de nodige veiligheidsmaatregelen/voorzorgen genomen om deze risico's te minimaliseren: programmatie "ODO" modus enkel mogelijk via een speciale code, de "ODO" modus wordt uitgezet na bereiken van het studie eindpunt, er is een DSMB + 3 interim analyses.

Voorgaande studies (ISSUE 3 trial) hebben aangetoond dat de "ODO" mode veilig is in de studie populatie. Heroptreden van syncopale episodes waren zelden geassocieerd met trauma's, even frequent als in de actieve studie groep en er werden geen doden gerapporteerd. Om het risico op heroptreden van syncopale episodes te limiteren is er voor een successief studie design gekozen (zie secties 11.6 en 11.7 in het protocol).

Gebaseerd op deze methodologie zal de studie onmiddellijk stop gezet worden als het beoogde aantal primaire eindpunten bereikt is, om zo onnodige extra events (primaire eindpunten) te voorkomen.

Ongeveer 1 maand na de implantatie kan vrijblijvend door de arts beslist worden om de kanteltafeltest te herhalen. De kanteltafeltest wordt vaak beschouwd als deel van de standaard behandeling in de studie populatie, ook na pacemaker implantatie, om het effect van de therapie te bekijken. Deze procedure is veilig en bijwerkingen zijn zeer zeldzaam. Hoofdpijn en tijdelijk boezemfibrilleren (hartritmestoorning waarbij het hartritme onregelmatig en te hoog is) behoren tot deze bijwerkingen maar stoppen in de meeste gevallen spontaan.

Contactpersonen

Publiek

Biotronik

Woermannkehre 1
Berlin D-12359
DE

Wetenschappelijk

Biotronik

Woermannkehre 1
Berlin D-12359
DE

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)

- *Leeftijd >40 jaar.
- *Significante limitatie van levensstijl door onvoorspelbare of frequente syncopale episodes:
*2 in het voorbije jaar.
- *Type 2B (cardio-inhibitorische) response tijdens kanteltafeltest (volgens de VASIS klassificatie).
- *Alternatieve toepassingen mislukten of zijn niet van toepassing.
- *Exclusie van andere mogelijke competitieve oorzaken van syncopes.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- *Elke andere indicatie voor een pacemaker, implanteerbare defibrillator (ICD) of cardiale resynchronisatie therapie (CRT) volgens de huidige richtlijnen.

*Andere cardiale oorzaken die leiden tot bewustzijnsverlies: ernstig hartfalen; ejectie fractie (LVEF) < 40% (op basis van echo, beoordeeld binnen 3 maanden voor studie deelname); hartinfarct,...

*Symptomatisch orthostatische hypotensie gediagnosticeerd door permanente bloeddruk meting.

*Nonsyncoopaal bewustzijnsverlies (vb. epilepsie, psychiatrisch, metabolisch, plotse val zonder verlies van bewustzijn, voorbijgaande ischemische aanval, intoxicatie, cataplexy).

*Symptomatisch cardio-inhibitorische hypersensitieve sinus carotis.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-11-2016
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Pacemaker met Closed Loop Stimulatie (CLS) van de Eluna 8 DR-T;Epyra 8 DR-T;Etrinsa 8 DR-T PM famili
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-07-2015

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Atrium-Orbis-Zuyd
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

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	NCT02324920
CCMO	NL51328.096.15