

# REDUCE LAP-HF Nederlands GERANDOMISEERD ONDERZOEK I: Een onderzoek ter evaluatie van het IASD®-systeem II van Corvia Medical, Inc. voor het verminderen van de verhoogde linker atriale druk bij hartfalenpatiënten

Gepubliceerd: 19-07-2016 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

De primaire doelstelling van dit gerandomiseerde klinische onderzoek met controlegroep is de evaluatie van de peri-procedurele veiligheid en potentiële doeltreffendheid (mechanistisch effect) van het implanteren van het IASD-systeem II bij...

|                             |                          |
|-----------------------------|--------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO          |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt          |
| <b>Type aandoening</b>      | Falen van de hartfunctie |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek    |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON42917

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

REDUCE LAP-HF Nederlands GERANDOMISEERD ONDERZOEK I

### Aandoening

- Falen van de hartfunctie

### Synoniemen aandoening

Hartfalen, Hartfalen met behouden linker kamer ejectie fractie

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Corvia Medical, Inc.

**Overige ondersteuning:** Corvia Medical;Inc.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Gerandomiseerd, Hartfalen, Medisch hulpmiddel, Veiligheid en potentiële doeltreffendheid

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Veiligheid

'Major Adverse Cardiac, Cerebrovascular, and Renal Events' (MACCRE), tijdens de ingreep en binnen 1 maand

De primaire meting van de veiligheidsuitkomsten is het aantal (een of meer van de volgende) ernstige ongewenste cardiale,

cerebrovasculaire, embolische of renale voorvallen (MACCRE), gedefinieerd als:

1. cardiovasculair overlijden t/m 1 maand na implantatie
2. embolische beroerte t/m 1 maand na implantatie
3. met het hulpmiddel en/of de ingreep verband houdende ongewenste cardiale voorvallen gedurende één maand na implantatie
4. nieuw optreden of verergering van nierdysfunctie (gedefinieerd als een vermindering in de eGFR van  $> 20$  ml/min) t/m 1 maand na implantatie

Doeltreffendheid

1. Verandering in na inspanningstest met ligfiets gemeten PCWP na 1 maand,

zoals beoordeeld door een onafhankelijk, geblindeerd

hemodynamisch kernlaboratorium, in de vier bij elk bezoek gemeten waarden

(waarden bij 20 W, 40 W, 60 W en 80 W).

### **Secundaire uitkomstmaten**

1. Verandering in PIEK-PCWP na inspanning ten opzichte van baseline na 1 maand

2. Cardiovasculair overlijden gedurende 12 maanden

3. Totaal aantal (eerste plus recidieve) opnamen/bezoeken aan de afdeling

Spoeisende Hulp of acute-zorginstellingen in verband met HF,

voor intraveneuze dialyse voor HF gedurende 12 maanden

4. Verandering in de kwaliteit van leven (EQ-5D- en KCCQ-score) na 12 maanden

Metingen van uitkomsten in verband met de veiligheid:

1. Het aantal ernstige cardiale voorvallen gedurende 12 maanden

2. Het aantal ernstige ongewenste voorvallen ('Serious Adverse Events' of 'SAE's') van alle aard gedurende 12 maanden

3. Het aantal sterfgevallen in verband met alle oorzaken, met cardiovasculaire oorzaken en met hartfalen gedurende 12 maanden

4. Nieuwe gevallen van persisterende of permanente AF of atriumflutter gedurende 12 maanden

5. Implantaatembolisatie en klinisch significante migratie van het hulpmiddel gedurende 12 maanden

6. Systemische embolische voorvallen gedurende 12 maanden

7. Toename in grootte van RV/afname in functie van RV gedurende 12 maanden

8. De noodzaak tot verwijdering van het implantaat; of occlusie van het

implantaat

Metingen van uitkomsten in verband met de werkzaamheid:

1. Het aantal ziekenhuisopnamen/bezoeken aan de afdeling Spoedeisende Hulp met intraveneuze behandeling voor HF in verband met alle oorzaken en in verband met hartfalen; en het aantal ziekenhuisdagen en ICU-dagen gedurende 12 maanden
2. Poliklinische behandeling voor verergering van hartfalen
3. Dagen in leven, en niet in het ziekenhuis opgenomen, gedurende 12 maanden
4. Verandering in de door de geblindeerde onderzoeker beoordeelde

NYHA-classificatie tussen baseline en 12 maanden

5. Verandering in de afstand van de looptest van 6 minuten tussen baseline en 12 maanden
6. Beoordeling van afmetingen en flow van de shunt na 12 maanden
7. Verandering in de druk in de longslagader tijdens rust en tijdens inspanning en in de hartindex tussen baseline en 1 maand, zoals beoordeeld door een onafhankelijk geblindeerd hemodynamisch kernlaboratorium
8. Verandering in BNP en/of NT-proBNP, tussen baseline en na 12 maanden, MR-ANP is facultatief
9. Veranderingen in afmetingen, volume en functie van LA en LV tussen baseline en 12 maanden, zoals beoordeeld door een onafhankelijk echocardiografisch kernlaboratorium
10. Veranderingen in afmetingen, volume en functie van RA, LA, LV en RV tussen baseline en 12 maanden, zoals beoordeeld door een cardiaal-MRI-kernlaboratorium (alleen subgroep)

11. Veranderingen in CPET-parameters (inclusief inspanningstijd) tussen baseline en 12 maanden, zoals beoordeeld door een onafhankelijk geblindeerd CPET-kernlaboratorium (alleen subgroep)
12. Verandering in de diuretische medicijnen tussen baseline en 12 maanden

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Hartfalen wordt gedefinieerd als een pompfunctiestoornis van het hart met daarbij behorende symptomen. De symptomen kunnen zeer uiteenlopend zijn doch in ieder geval zijn moeheid en/of dyspnoe aanwezig. De mortaliteit is hoog en afhankelijk van de ernst van het hartfalen. Vijftig procent van de patiënten is overleden binnen 5 jaar (bij ernstig hartfalen al binnen 1 jaar) na het stellen van de diagnose.

De prevalentie van hartfalen onder de bevolking is 2-2,5 %. Momenteel zijn er in Nederland 200.000 patiënten met hartfalen. De prevalentie neemt sterk toe met hogere leeftijd. Door toenemende vergrijzing in combinatie met verbeterde medische technieken van zowel cardiale als nietcardiale ziekten neemt de prevalentie van hartfalen toe.

In dit onderzoek wil men nagaan of het gebruik van het nieuwe medisch hulpmiddel (Inter-atriale septum Device (IASD) Systeem II) veilig en doeltreffend is. Het hulpmiddel zal permanent in het hart geïmplant worden en dat dient om de toegenomen druk te wijten aan hartfalen, te verminderen door een kleine permanente opening tussen de twee bovenste kamers in het hart te maken.

### Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit gerandomiseerde klinische onderzoek met controlegroep is de evaluatie van de peri-procedurele veiligheid en potentiële doeltreffendheid (mechanistisch effect) van het implanteren van het IASD-systeem II bij hartfalenpatiënten met een linker ventriculaire ejectiefractie  $\geq 40\%$  en een verhoogde linkszijdige vuldruk die symptomen blijven vertonen ondanks een optimale, op richtlijnen gebaseerde medische therapie (GDMT, Guideline Directed Medical Therapy). Ook worden de klinische uitkomsten geëvalueerd. Een subgroep met de resultaten van dit onderzoek zal worden gebruikt om het ontwerp van het Amerikaanse hoofdonderzoek te

faciliteren.

## **Onderzoeksopzet**

Prospectief, gerandomiseerd, gecontroleerd, enkelblind (patiënten) multicenter-onderzoek, met controlegroep zonder implantaat; randomisatie 1:1. De patiënten worden in totaal 5 jaar lang na de indexprocedure en de implantatie gedurende één jaar en jaarlijks eens in de 12 maanden gevolgd.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Percutane implantatie (permanent) van het IASD> Systeem II.

## **Inschatting van belasting en risico**

Risico's als gevolg van de tests bij inspanning

De piekzuurstoftest kan afmattend zijn. De risico's als gevolg van deze stresstests bij inspanning zijn onder meer kortstondige lichthoofdigheid, ernstige kortademigheid, vermoeidheid als gevolg van het lopen op de tredmolen of het trappen op de fietspedalen, spierpijn, onregelmatige hartslag, pijn op de borstkas, een plotselinge hartaanval, beroerte of overlijden. Om deze risico's tot een minimum te beperken, zullen er tijdens deze procedure opgeleide medische professionals aanwezig zijn. Voorts wordt de hartslag gedurende de gehele test ononderbroken gecontroleerd. Ook worden de bloeddruk en de door de proefpersoon waargenomen mate van belasting gedurende de gehele test gecontroleerd.

Risico's als gevolg van bloedafname

Er zijn bijwerkingen die zich kunnen voordoen wanneer er bloed bij u wordt afgenomen. Dit zijn onder meer overmatige bloeding, flauwvallen of lichthoofdigheid, hematoom (bloeduitstorting onder de huid), infectie (een gering risico wanneer de huid geschonden is).

Zwangere vrouwen

Deze behandeling brengt mogelijk onvoorspelbare risico's met zich mee voor uw ongeboren kind als u zwanger bent op het moment dat de ingreep wordt uitgevoerd. Vrouwen op vruchtbare leeftijd mogen niet deelnemen aan dit klinische onderzoek.

Risico's als gevolg van plaatjesremmende medicatie

De medicatie die gebruikt wordt om het risico van het ontwikkelen van een bloedstolsel te verkleinen, gaat gepaard met bepaalde risico's. Soms kan de medicatie bloedingsproblemen, hoofdpijn, duizeligheid, pijn en ongemak veroorzaken. Andere risico's zijn onder meer blauwe

plekken, zwelling, bloed in de urine of ontlasting dat eruitziet als koffiedik, zwaardere bloeding dan normaal tijdens de menstruatie, blauwe tenen (een teken van het blauwe-tenensyndroom, een ernstige aandoening), en pijn, een verandering in uw temperatuur of opvallende zwartachtige plekken op de ledematen.

#### Risico's als gevolg van cardiale MRI

De MRI-machine (machine voor kernspintomografie) gebruikt een sterke magneet om beelden van het hart te maken. Vanwege het gebruik van de sterke magneet moeten er speciale voorzorgsmaatregelen in acht worden genomen wanneer er een MRI wordt gemaakt bij mensen met bepaalde geïmplanteerde hulpmiddelen zoals een pacemaker of cochleair implantaat, of andere inwendige metalen voorwerpen, zoals operatieklemmen, platen, schroeven of gaas. Als gevolg van de MRI-magneet zal het metaal in het lichaam zich mogelijk verplaatsen. Men wordt van tevoren zorgvuldig gescreend om er zeker van te zijn dat men een MRI kunt ondergaan. Er zijn voor zover bekend geen andere risico's geassocieerd met MRI. Sommige mensen met claustrofobie (angst voor besloten ruimten) vinden de MRI-apparatuur mogelijk te benauwend. In dat geval kan men vragen om uit de scanner gehaald te worden en dat gebeurt onmiddellijk. De MRI-scanner maakt een luid, bonkend geluid. Men kan vragen of u tijdens het scannen beschermende oordopjes mag dragen.

Mogelijke voordelen voor patiënten bij wie het onderzoekshulpmiddel is geïmplanteerd, zijn onder meer:

- vermindering van de kortademigheid;
- vermindering van het aantal ziekenhuisopnamen en/of dagen in het ziekenhuis;
- vermindering van het aantal bezoeken aan de spoedeisende hulp;
- vermindering van de medicaties;
- verbetering van de inspanningstolerantie;
- verbetering van de kwaliteit van leven;
- verbetering van de levensverwachting.

De resultaten van dit onderzoek kunnen mogelijk mensen met hartfalen in de toekomst helpen.

## Contactpersonen

### Publiek

Corvia Medical, Inc.

One Highwood Drive One Highwood Drive One Highwood Drive One Highwood Drive

01876 Tewksbury 01876 Tewksbury  
US

## Wetenschappelijk

Corvia Medical, Inc.

One Highwood Drive One Highwood Drive One Highwood Drive One Highwood Drive  
01876 Tewksbury 01876 Tewksbury  
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. Chronisch symptomatisch hartfalen (HF), gedocumenteerd volgens de volgende criteria:
  - a. symptomen die in klasse III/ambulante klasse IV van de New York Heart Association (NYHA) vallen (paroxysmale nachtelijke dyspneu, orthopneu, dyspneu bij lichte of matige inspanning) tijdens het screeningsbezoek; of symptomen (rhonchi na hoesten, röntgenfoto van de borst waarop pulmonale congestie zichtbaar is) tijdens de voorafgaande 12 maanden; EN
  - b.  $\geq$  één ziekenhuisopname waarbij HF een belangrijke component van de ziekenhuisopname vormde, of een behandeling in een verzorgingsinstelling (afdeling spoedeisende hulp/noodhulpdienst) met intraveneuze (IV) of intensificatie van orale diurese voor HF, in de 12 maanden voorafgaand aan deelname aan het onderzoek; OF een NT-proBNP-waarde  $>200$  pg/ml bij een normaal sinusritme,  $>600$  pg/ml bij atriumfibrillatie; of een BNP-waarde  $>70$  pg/ml bij een normaal sinusritme,  $>200$  pg/ml bij atriumfibrillatie in de voorafgaande 6 maanden.
2. Lopende, volgens GDMT uitgevoerde behandeling van stabiel HF en behandeling van potentiële comorbiditeiten volgens de ACCF/AHA-richtlijnen voor 2013 voor de behandeling van hartfalen (zonder significante veranderingen [ $> 100\%$  toename of  $50\%$  afname], met uitzondering van veranderingen in de dosering van diuretica gedurende minimaal 4 weken



voorafgaande aan de screening) die naar verwachting gedurende 6 maanden onveranderd in stand gehouden zullen worden.

3. Leeftijd  $\geq 40$  jaar

4. In het centrum vastgestelde linker ventriculaire ejectiefractie  $\geq 40\%$  in de voorafgaande 3 maanden, zonder eerder gedocumenteerde ejectiefractie  $< 30\%$  (gedurende de 5 afgelopen jaren).

5. In het centrum vastgestelde verhoogde linker atriale druk met een met de rechter atriale druk (RAD) vergelijkbare gradiënt, gedocumenteerd door:

a. PCWP (einde uitademing) tijdens met ergometer gemeten inspanning op ligfiets  $\geq 25$  mmHg en meer dan  $\geq 5$  mmHg groter dan RAD.

6. In het centrum vastgesteld echocardiografisch bewijs van diastolische dysfunctie, gedocumenteerd door een of meer van de volgende:

a. diameter LA  $> 4$  cm; of

b. volume-index LA  $> 28$  ml/m<sup>2</sup> of

c. laterale e'  $< 10$  cm/s; of

d. septale e'  $< 8$  cm/s; of

e. laterale E/e'  $> 10$ ; of

f. septale E/e'  $> 15$

7. De patiënt is op de hoogte gebracht van de aard van het onderzoek, gaat akkoord met de voorwaarden daarvan en heeft een schriftelijk, door de IRB of de EG goedgekeurd informatie- en toestemmingsformulier ondertekend.

8. De patiënt is bereid om zich aan de procedures voor het klinisch onderzoek te houden en gaat ermee akkoord om terug te komen voor alle vereiste nacontroles, tests en onderzoeken.

9. Transseptale katheterisatie en toegang via de dijader zijn als mogelijk beoordeeld door de in interventionele cardiologie gespecialiseerde hoofdonderzoeker in het centrum.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

1. Myocardinfarct en/of percutane hartinterventie in de voorafgaande 3 maanden; CABG in de voorafgaande 3 maanden of huidige indicatie voor revascularisatie van de kransslagader

2. In de voorafgaande 6 maanden is begonnen met cardiale resynchronisatietherapie

3. Ernstig hartfalen, gedefinieerd als een of meer van de onderstaande:

a. hartfalen dat onder stadium D van de ACC/AHA/ESC valt of in de niet-ambulante klasse IV van de NYHA

b. hartindex  $< 2,0$  l/min/m<sup>2</sup>

c. inotropische infusie (continu of met tussenpozen) in de voorafgaande 6 maanden

d. de patiënt staat op de harttransplantatiewachtlijst

4. Onvermogen om de looptest van 6 minuten (afstand  $< 50$  m) OF de looptest van 6 minuten  $> 600$  m uit te voeren

5. Bekende, klinisch significante, niet-gerevasculariseerde kransslagaderziekte, gedefinieerd als: epicardiale stenose van de kransslagader gepaard gaand met angina of andere tekenen van coronaire ischemie

6. Voorgeschiedenis van beroertes, transiënte ischemische aanvallen (TIA's), diep-veneuze trombose (DVT) of longembolie in de voorafgaande 6 maanden

7. Bekende, klinisch significante niet-behandelde stenose van de halsslagader
8. Aanwezigheid van significante klepziekte, die door de cardioloog in het centrum wordt gedefinieerd als:
  - a) mitraalklepregurgitatie met een niveau van  $\geq 3+$  MR
  - b) tricuspidalisregurgitatie met een niveau van  $\geq 2+$  TR
  - c) aortaklepziekte met een niveau van  $\geq 2+$  AR of  $>$  matige AS
9. Hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, restrictieve cardiomyopathie, constrictieve pericarditis, cardiale amyloïdose of andere infiltrerende cardiomyopathie (bijv. hemochromatose, sarcoïdose)
10. Behandeling van de patiënt met dubbele plaatjesremmende therapie of met (analoog) warfarine is gecontra-indiceerd; of de patiënt heeft een gedocumenteerde coagulopathie
11. Atriumfibrillatie bij rustende hartslag  $> 100$  bpm
12. Arteriële zuurstofverzadiging  $< 95\%$  van kamerlucht
13. Sterk verminderde leverfunctie, gedefinieerd als: 3X de bovenlimiet van normale niveaus voor transaminases, totale bilirubine of alkalinefosfatase
14. Rechter ventriculaire dysfunctie, door de cardioloog in het centrum gedefinieerd als:
  - a. meer dan geringe rechter ventriculaire dysfunctie, geschat op basis van TTE; OF
  - b. TAPSE  $< 1,4$  cm; OF
  - c. grootte RV  $\geq$  grootte LV, geschat op basis van TTE; OF
  - d. echocardiografisch of klinisch bewijs van congestieve hepatopathie; OF
  - e. bewijs van RV dysfunctie gedefinieerd op basis van TTE als een fractionele RV-gebiedsverandering  $< 35\%$ .
15. Rustende RAD  $> 14$  mmHg
16. Bewijs van pulmonale hypertensie met weerstand van de v. pulmonalis van  $> 4$  Woods-eenheden
17. Chronische longziekte waarvoor thuis continu zuurstof nodig is, OF ziekenhuisopname voor verergering in de 12 maanden voorafgaand aan deelname aan het onderzoek, OF ernstige chronische longziekte gedefinieerd als FEV1  $< 50\%$  voorspeld, of naar de mening van de onderzoeker
18. De patiënt neemt momenteel deel aan een onderzoek in verband met een experimenteel geneesmiddel of hulpmiddel. NB: Onderzoeken die langdurige nazorg vereisen voor producten die destijds experimenteel waren, maar sindsdien in de handel verkrijgbaar zijn, worden niet als experimentele onderzoeken beschouwd.
19. De patiënt heeft een levensverwachting van minder dan 12 maanden vanwege niet-cardiovasculaire oorzaken
20. Echocardiografisch bewijs van intracardiale tumor, trombus of woekering
21. Bekende of vermoede allergie voor nikkel
22. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd
23. De patiënt heeft momenteel dialyse nodig; of een e-GFR  $< 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> volgens CKD-Epi-vergelijking
24. Systolische bloeddruk  $> 170$  mmHg bij de screening
25. Patiënten met bestaande atriumseptumdefecten. Patiënten met een open foramen ovale (PFO), die ondanks het PFO aan de PCWP-criteria voldoen, kunnen wel deelnemen.
26. Patiënten die immunosuppressie of systemische steroïdenbehandeling ondergaan ( $> 10$  mg prednison per dag)
27. Ernstige obstructieve slaapapneu die niet behandeld wordt met CPAP of andere methoden

28. Ernstige depressie en/of angst

29. De patiënt is naar de mening van de onderzoeksarts geen geschikte kandidaat voor het onderzoek

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                        |
|------------------|------------------------|
| Type:            | Interventie onderzoek  |
| Onderzoeksmodel: | Parallel               |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd         |
| Blinding:        | Enkelblind             |
| Controle:        | Geneesmiddel           |
| Doel:            | Behandeling / therapie |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 03-02-2016            |
| Aantal proefpersonen:   | 5                     |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                         |
|-----------------|---------------------------------------------------------|
| Generieke naam: | IASD® System II                                         |
| Registratie:    | Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 19-07-2016                                              |
| Soort:              | Eerste indiening                                        |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 07-11-2016                                              |

|                           |                                                         |
|---------------------------|---------------------------------------------------------|
| Soort:                    | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie:       | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 27-02-2017                                              |
| Soort:                    | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie:       | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 25-04-2017                                              |
| 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 | NCT02600234    |
| CCMO               | NL57357.042.16 |

## Resultaten

|                           |            |
|---------------------------|------------|
| Einddatum onderzoek:      | 23-11-2021 |
| Totaal aantal deelnemers: | 4          |