

AV-node stimulatie in acuut gedecompenseerde hartfalen patienten om hartfalen markers te beïnvloeden

Gepubliceerd: 30-07-2018 Laatst bijgewerkt: 12-04-2024

Het doel van het onderzoek is na te gaan of hartfalen markers en klinische eindpunten worden beïnvloed door 24 uur AV-knoop stimulatie (AVNS) in gedecompenseerde acute hartfalen (ADHF) patiënten. Primaire doelstelling (en:) Het primaire doel is om aan...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Falen van de hartfunctie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45274

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AVNS-ADHF

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

acuut gedecompenseerd hartfalen, hartfalen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medtronic B.V.

Overige ondersteuning: Medtronic Bakken Research Center (BRC); CRHF Research & Technology

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: - acuut gedecompenseerd hartfalen, - AV-node stimulatie, - parasympathetische zenuwen, - vagale zijtak stimulatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Meting van NT-proBNP plasma concentratie wordt uitgevoerd met behulp van een veneus monster dat 5 minuten voor de tijd 0 en 24 uur na tijd 0 is afgenomen in beide groepen. Dit is een marker van hartfalen.

Secundaire uitkomstmaten

- Lokale norepinephrine

Norepinephrine is een marker van autonome balans. Voor elke patiënt in de AVNS behandelde groep, zullen de lokale noradrenaline en adrenaline meting onmiddellijk worden uitgevoerd voor aanvang van de behandeling AVNS (- 5 minuten) en 30 minuten vanaf het begin van AVNS behandeling door middel van coronaire arteriele bloed monsters.

- Ontstekingsstatus

Metingen van ontstekingsfactoren TNF-alfa, IL-6 zal worden uitgevoerd met behulp van een veneus monster geëxtraheerd 5 minuten voor de tijd 0 (zie definitie in hoofddoel) en 1, 6 en 24 uur na tijdstip 0 in beide groepen.

- Het voorkomen van hartfalen verslechtering

Metingen van hartfalen markers, troponine-T en NT-proBNP zal worden uitgevoerd met behulp van een veneus monster geëxtraheerd 5 minuten voor de tijd 0 (zie definitie in hoofddoel) en 1, 6 en 24 uur na tijdstip 0 in beide groepen.

- Nierfunctie

Nierfunctie is een marker van hartfalen. Metingen van nierfunctie markers, aldosteron en renine zullen worden uitgevoerd mbv veneuze bloedmonsters geëxtraheerd 5 minuten voor de tijd 0 (zie definitie in hoofddoel) en 1, 6 en 24 uur na tijdstip 0 in beide groepen. Meting van diurese (ml / 24 uur) per 40 mg furosemide in 24 uren zal worden uitgevoerd in beide groepen.

- Veiligheid van de AVNS procedure

a. Veiligheidsevaluatie in termen van het percentage en het aantal

bijwerkingen en ernstige bijwerkingen gerelateerd aan AVNS en die verband houden met atriale lead plaatsing op de AVNS positie tijdens implantatie en gedurende de follow-up periode;

b. Aantal episodes en burden van atriale tachycardie (AT),

atriumfibrilleren (AF), ventriculaire tachycardie (VT) en ventriculaire fibrillatie (VF) in zowel de AVNS en de controlegroep gedurende 24 uur na het tijdstip 0;

c. Beschrijving van ADHF symptomen in termen van percentage patiënten dat specifieke symptomen vertoont in beide groepen gedurende 24 uur na tijdstip 0.

- Gegevens verzamelen voor verdere mogelijke toepassingen van AVNS

Evaluatie van de mogelijke verdere toepassingen van AVNS

a). De prestaties van AVNS in het doen dalen van gemiddeld kamer ritme en

de standaardafwijking gedurende 24 uur in vergelijking met de controlegroep

zoals opgenomen met het EPTracer systeem voor de periode tussen tijd is 0 en 24

uur (zie definitie op primaire doelstelling);

b. Gemiddelde cardiac output (CO) zoals afgeleid uit arteriële

vingerbloeddruk in zowel de AVNS en de controlegroep als maat voor hartfalen

achteruitgang. Voor elke patiënt in zowel de AVNS als de controlegroep, wordt

CO gemeten 5 minuten voor de tijd 0 en 1, 6 en 24 uur na tijdstip 0;

c. Om autonome balans te bepalen, wordt hartslag variabiliteit alleen

beoordeeld tijdens sinusritme) in beide groepen bepaald met behulp van het

ECG-signaal opgeslagen tijdens de 24 uur monitor periode;

d. Medicatie therapie gebruikt bij de behandeling en bij de controle groep

gedurende 24 uur na tijdstip 0;

e. Het aantal hartfalen hospitalisaties en mortaliteit in de AVNS en controle

groep gerapporteerd bij de 6 maanden follow-up visite.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De algehele prognose van hartfalen (HF) patiënten blijft slecht, ondanks vooruitgang in de behandeling van hartfalen met geneesmiddelen, implanteerbare cardioverter defibrillatoren en cardiale resynchronisatie apparaten. Verhoogde sympathische activatie en verlaagde parasymphatische activatie dragen bij aan de progressie van hartfalen, door het bevorderen van het optreden van hartritmestoornissen en remodelering. Een verhoogde parasymphatische activatie door vagale stimulatie kan mogelijk cardiale remodelering beperken door het beïnvloeden van het vrijkomen van anti-inflammatoire stoffen en het behouden van connexine-43 activiteit. Ook kan een verhoogde parasymphatische activiteit het optreden van hartritmestoornissen beperken, zoals aangetoond in verschillende diermodellen, door het induceren van bradycardie, het vergroten van de refractaire periode, waardoor de restitutie helling kleiner dan 1 wordt, het beïnvloeden van afgifte van stikstofmonoxide en acetylcholine. Een verhoogde parasymphatische activiteit beïnvloedt sympathetische activiteit via modellering van het ganglion stellatum en kan mogelijk sympathische uitstroom van de cardiale plexus beïnvloeden, aangezien het ganglion stellatum en cardiac

plexus verbonden zijn. Sympathische activatie daarentegen verhoogt de vasoconstrictor tonus. Dit gaat gepaard met activering van het renine-angiotensine-aldosteron-systeem (RAAS) en endotheline-1 en vasopressine, wat weer kan leiden tot perifere orgaanfalen.

De autonome disbalans is meer uitgesproken tijdens acuut gedecompenseerd hartfalen dan bij chronisch hartfalen. Bovendien is aangetoond dat de vagale activiteit minder wordt, voorafgaande aan acute decompensatie. Hierdoor wordt verwacht dat het beïnvloeden van de autonome balans gunstiger is bij acuut gedecompenseerd hartfalen dan bij chronisch hartfalen, door bijvoorbeeld het voorkomen van perifere orgaanfalen. Naast de bovengenoemde algemene hartfalen mechanismen, werd onlangs de hypothese geponeerd dat acute hart decompensatie leidt tot een verplaatsing van het vocht in het splanchnische bed. Een toename van de sympathische activiteit veroorzaakt namelijk vasoconstrictie in de mild, een mechanisme dat bloed snel kan verplaatsen in het effectief circulerend volume, en verhoogde veneuze druk en congestie kan genereren, hetgeen optreedt bij acuut gedecompenseerd hartfalen. Episoden van autonome disbalans als gevolg van hypoxie of verhoogde chemosensitiviteit kunnen van invloed zijn op de endogene vochtverplaatsing. Mogelijk door verhoging van parasympathische output van het hart, kan de endogene vochtverplaatsing voorkomen worden, via het verminderen van sympathische output van het hart via de ganglion stellatum en cardiale plexus.

Het beïnvloeden van de autonome balans is onderzocht in verschillende diermodellen en onlangs in patiënten met chronisch hartfalen door het bevorderen van parasympathische activiteit met behulp van een vagale cuff electrode (VNS). Onlangs heeft een multicenter open-label fase II veiligheid en haalbaarheidsstudie plaatsgevonden met het Biocontrol (Cardiofit) systeem. De resultaten met betrekking tot de linker ventrikel ejectiefractie (LVEF), NYHA klasse, kwaliteit van leven en 6 minuten loopafstand waren gunstig in 32 patiënten na 6 maanden. Er waren echter ernstige bijwerkingen. In de ANTHEM-HF studie werden in 25 patiënten cuff elektroden geïmplantéerd om de linker of rechter nervus vagus. Na 12 maanden waren, LVEF, NYHA klasse, non-sustained VT, hartslagvariabiliteit en T-wave alternans aanzienlijk verminderd. Hoewel sommige uitkomsten een trend vertoonden naar een hogere effectiviteit met rechts-zijdige stimulatie, was dit niet significant. Merk op dat in de ANTHEM-HF studie een frequentie van 10 Hz werd toegepast en in de Biocontrol studie een frequentie van slechts 1-2 Hz. Op basis van eerdere ervaringen met AVNS wordt de waarde van 50Hz optimaal beschouwd. Bovendien, laat de NECTAR-HF studie van Boston Scientific, waarbij VNS geëvalueerd werd met een cuff benadering met een veel lagere stimulatie output dan in de Biocontrol studie, geen effect op LVEF zien. Echter een effect op levenskwaliteit metingen werd wel gevonden. Het nadeel van de vagale cuff benadering is dat deze invasief is en kan leiden tot bijwerkingen, zoals infectie, hetgeen kan leiden tot zenuw schade. Daarnaast vereist de implantatie een apart systeem in hart patiënten. De werking van vagale stimulatie is niet noodzakelijkerwijs direct op het hart, d.w.z. via het efferente systeem, maar kan ook via het afferente systeem optreden. Dit werd gepostuleerd door Dr. Rossi et al. die een effect van

epicardiale ganglionated plexus stimulatie op de post-operatieve ontstekingsreactie in patiënten, die een coronaire bypass operatie (CABG) hadden ondergaan, heeft gevonden. Bovendien is een effect van low-level transcutane elektrische vagale tragus stimulatie op boezemfibrilleren en cytokinen gevonden bij honden. Dit betekent dat het niet noodzakelijk de hoofdtak in de nek is die gestimuleerd moet worden maar het kan ook zijn, dat het voldoende is om een cardiale vagale tak of plexus te stimuleren om een effect op systemische parameters te verkrijgen die de autonome balans weerspiegelen zoals catecholamines en ontstekingsmarkers. Beide zouden mogelijk remodelering kunnen beïnvloeden. Een vagale tak kan worden bereikt door het stimuleren van de parasympathetic zenuwen die de AV-knoop innervieren door in het hart een standaard atriale pacing draad te plaatsen. Naast het beïnvloeden van hartfalen via een effect op de autonome balans en ontstekingen, kan dit ook gevolgen hebben voor het kamer ritme tijdens boezemfibrilleren. Patiënten met acuut gedecompenseerd hartfalen hebben vaak boezemfibrilleren die het hartfalen verergeren.

Het voordeel van een dergelijk intra-cardiale therapie zou zijn dat het kan worden gecombineerd met een pacemaker / ICD en geen extra risico of kosten meebrengt. Het uiteindelijke doel zou zijn om acuut gedecompenseerde hartfalen periodes te voorkomen door het stimuleren van een intra-cardiale vagale tak. Voor een dergelijk onderzoek zal op de lange termijn follow-up van patiënten met hartfalen en speciale software nodig zijn. Als eerste stap zal een acute studie worden uitgevoerd in gedecompenseerde acuut hartfalen patiënten, waarin een dergelijke therapie een laatste redmiddel zou kunnen zijn. In deze populatie kan het effect op surrogaat eindpunten zoals hartfalen markers, catecholamines, ontsteking markers, nier parameters, hartslagvariabiliteit, hartritmestoornissen en kamerritme beoordeeld worden. Aangezien geen goede therapieën beschikbaar zijn voor gedecompenseerd acuut hartfalen, wordt verwacht dat AV-knoop stimulatie (AVNS) een waardevolle tijdelijke therapie kan zijn voor patiënten die het ziekenhuis met gedecompenseerde acuut hartfalen binnen komen. De acute therapie zou kunnen helpen om orgaanschade te voorkomen. Zo kunnen mogelijk ziekenhuisopnamen en mortaliteit worden verminderd.

AVNS zal worden uitgevoerd gedurende 24 uur, want na 24 uur werd een effect gevonden met medicatie op onze primaire doelstelling NT-proBNP (zie sample size berekening). Daarnaast werd een statistisch significant effect gevonden na 3 uur AVNS op ontstekingsmarkers. Extra literatuurstudie, pre-klinische testen en eerdere klinische ervaring zal worden gerapporteerd in de Investigator's Brochure (IB).

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is na te gaan of hartfalen markers en klinische eindpunten worden beïnvloed door 24 uur AV-knoop stimulatie (AVNS) in gedecompenseerde acute hartfalen (ADHF) patiënten.

Primaire doelstelling (en:)

Het primaire doel is om aan te tonen dat 24 uur na tijdstip 0 met de AVNS behandeling gecombineerd met de standaard drug therapie voor gedecompenseerde acuut hartfalen (ADHF) patiënten, het niveau van amino-eindstandige fragment van het B-type natriuretisch peptide prohormoon (NT-proBNP) plasma concentratie aanzienlijk lager is dan met de standaard drug therapie alleen. Tijd 0 is ingesteld voor beide groepen op 09:00 ± 1 uur 's ochtends op de dag nadat de patiënt het ziekenhuis is binnengekomen. Dit is om het effect van circadiane variatie in bloed markers te elimineren. Voor AVNS patiënten zal de AVNS beginnen op tijdstip 0.

Secundaire Doelstellingen

Lokale norepinephrine

Om AVNS te evalueren wordt de invloed van de autonome balans gemeten door in de coronaire sinus bloedmonsters af te nemen om noradrenaline en adrenaline in te bepalen. Dit gebeurt tijdens intra-operatieve stimulatie testen.

Ontstekingsstatus

Om het effect van AVNS op het beïnvloeden ontstekingsstatus te meten worden bloedwaarden van interleukine (IL)-6, tumor necrose factor (TNF-alfa) gemeten gedurende 24 uur in de behandelingsgroep vergeleken met die in de controlegroep.

Het voorkomen van hartfalen verslechtering

Om het effect van AVNS te evalueren in het voorkomen van hartfalen verslechtering, worden gedurende 24 uur metingen van troponine T en amino-eindstandige fragment van het B-type natriuretisch peptide prohormoon (NT-proBNP) vergeleken tussen de behandelingsgroep en de controlegroep.

Nierfunctie

Om het effect van AVNS te evalueren op de nierfunctie worden bloedwaarden van aldosteron en renine concentratie bepaald gedurende 24 uur en wordt de diuretische respons in de behandelingsgroep vergeleken met die in de controlegroep na 24 uur.

Veiligheid van de AVNS procedure

Om de veiligheid van de experimentele procedure te evalueren worden de volgende zaken beoordeeld:

- a) Bijwerkingen en ernstige bijwerkingen gerelateerd aan AVNS en bijwerkingen die verband houden met selectieve atriale lead plaatsing bij de implantatie en in de follow-up periode in beide studie fasen, dwz training en AVNS fase;
- b. Burden of ritmestoornissen gedurende 24 uur na het tijdstip 0 in de AVNS fase;

Het verzamelen van gegevens voor andere mogelijke toepassingen van AVNS.

- a) Het effect van AVNS op het afnemen van gemiddelde ventriculaire frequentie en de standaardafwijking gedurende de eerste 24 uur na tijdstip 0 in vergelijking met die in de controlegroep;

- b. Het effect van AVNS op cardiale output (CO) verandering, afgeleid van arteriële vingerdruk, gedurende de eerste 24 uur na tijdstip 0 in vergelijking met die in de controlegroep
- c. Het effect van AVNS op de hartslagvariabiliteit (HRV) gedurende de eerste 24 uur na tijdstip 0 in vergelijking met die in de controlegroep;
- d. Medicatietherapie van de behandelingsgroep vergeleken met de controlegroep gedurende de eerste 24 uur na tijdstip 0;
- e. Het effect van de 24 uur AVNS therapie op hartfalen ziekenhuisopnames en mortaliteit na 6 maanden follow-up.

Onderzoeksopzet

De studie is uitgevoerd in twee fasen namelijk de training en AVNS fase. Patiënten zullen deelnemen aan de training of AVNS fase, maar niet aan beide en moeten aan de inclusie en exclusie criteria voldoen die betrekking hebben op deze fase. De studie zal een multi-center trial zijn.

De training fase is bedoeld om onderzoekers te trainen in het positioneren van de atriale lead op de specifieke AVNS septum positie. Alle patiënten die in aanmerking komen voor een dubbele kamer cardiaal apparaat implantatie (IPG, ICD, CRT cardiale apparaten) in overeenstemming met de huidige richtlijn, komen in aanmerking voor de trainingsfase. De verwachte duur dat een patiënt in de trainingsfase zal zijn is in totaal ongeveer 2-6 weken, bestaande uit de acute fase van de procedure 1 uur (training) en een follow-up 4 weken (± 2 weken) na implantatie.

In de tweede fase, de zogenaamde AVNS fase, zullen uitsluitend patiënten met ADHF geïncludeerd en gerandomiseerd worden. De verwachte duur van een patiënt in het onderzoek in totaal ongeveer 6 maanden, bestaande uit de acute procedure van 24 uur, een eerste follow-up 1 maand (± 2 weken) na ontslag uit het ziekenhuis en een laatste follow-up 6 maanden (± 2 weken) na ontslag uit het ziekenhuis. De verwachte deelname aan de klinische studie voor het klinische centrum is ongeveer 30 maanden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trainingsfase procedure In de trainingsfase zal de procedure samenvallen met een cardiaal apparaat implantatie. The patient zal een standaard implantatie procedure ondergaan met uitzondering van de atriale lead plaatsing. De atriale lead plaatsing zal worden beperkt tot een uur. Indien er binnen een uur de lead niet op de AVNS positie kan worden geplaatst zal de lead op een standaard positie worden geplaatst. AVNS fase procedure Het procedure bezoek zal zo snel als praktisch mogelijk is beginnen dwz om 09:00 ± 1 uur in de ochtend (voor de tijd 0, zie definitie in bijlage L.4). Voorafgaand aan het procedure bezoek zullen patiënten willekeurig worden toegewezen aan AVNS of de controlegroep. Beide groepen zullen de standaardbehandeling, zoals aanbevolen in de huidige richtlijn om hartfalenpatiënt te behandelen, ontvangen. Naast de standaardbehandeling, zullen AVNS patiënten gedurende 24 uur de AVNS krijgen. Om dit te doen, zal een atriale lead worden geïmplant. De maximale lead implantatie tijd zal worden beperkt tot een uur.

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke risico's

Verwacht wordt dat patiënten in de trainings groep of AVNS behandelingsgroep aan dezelfde gevaren worden blootgesteld, als die verbonden zijn aan een standaard atriale pacemaker lead implantatie. Alleen die potentiële bijkomende risico's voor deelneming aan dit onderzoek worden in deze sectie beschreven, maar zijn niet beperkt tot de volgende procedures:

Trainingsgroep.

De atriale lead is geplaatst op een niet-conventionele positie. In een eerdere studie vond lead loslating tijdens de follow-up periode van een half jaar plaats in 2/32 gevallen, d.w.z. 6%. Dit was niet significant verschillend van de hoeveelheid loslatingen bij een standaardpositie. Eenmaal liet de lead binnen de eerste 24 uur los;

Mitigatie: Na de implantatie, binnen 24 uur na de implantatie, en voor ontslag uit het ziekenhuis en tijdens het 1 maand follow-up bezoek zullen pacing tests worden uitgevoerd om atriale lead loslating te testen. Deze test is gebruikelijk in de klinische praktijk.

AVNS en trainingsgroep

- AVNS in afwezigheid van AT of AF kan leiden tot een atriale hartritmestoornis.

Mitigatie: Het bleek in dierstudies dat laagspanning stimulatie van de vagale zenuw anti-aritmisch is in het atrium [32], [33], [9]. Echter, deze studies betreffen het een vagale zenuwstimulatie aspect. Het kan echter niet worden uitgesloten dat simultaan stimuleren van het atriale myocard bij lage spanningen tijdens sinusritme de induceerbaarheid van AT/AF verhoogt. Daarom zal tijdens sinusritme de pulstrein worden gesynchroniseerd op de P-golf zodat atriale hartritmestoornissen niet optreden. Indien het sinusritme converteert naar AT / AF zal de arts handmatig het synchroniseren resetten zodat het wordt geactiveerd op het QRS en de stimulatie nog steeds eenmaal per hartcyclus wordt gegeven. Een ander scenario zou kunnen zijn dat het atriale hartritmestoornis stopt en triggering nog op de QRS plaatsvindt. In dat geval zal er na een alarm (ziekenhuisapparatuur intensive care unit), de arts of verpleegkundige de triggering op de P-golf synchroniseren. Zelfs indien gedurende sinusritme, de triggering voor korte tijd op het QRS plaatsvindt wordt de re-inductie van AT / AF niet verwacht, met een negatieve capture test op 10,5 V, maar dit kan niet worden uitgesloten.

Er is een kans dat de AVNS burst pacing leidt tot een ventriculaire hartritmestoornis.

Mitigatie: Tijdens AT/AF zal de AVNS burst pacing wordt geactiveerd op de QRS en is er weinig kans om ventriculaire hartritmestoornissen te veroorzaken.

Tijdens sinus ritme zal een hoge stimulatie output die gesynchroniseerd op de P-golf is een risico voor het optreden van ventriculaire hartritmestoornissen. De test gedaan bij aanvang met een hoge output (10,5 V) zou ervoor moeten

zorgen dat ventriculaire capture niet optreedt tijdens atriale burst stimulatie met een output gelijk of lager 4V. Bovendien zullen defibrillatie stickers op de patiënt worden geplaatst om te kunnen defibrilleren in het onwaarschijnlijke geval (0,1-1%) dat een ventriculaire hartritmestoornis optreedt.

- In aanwezigheid van AT/AF, zal AVNS worden geactiveerd op de QRS en ventriculaire oversensing kan een onjuiste activeringstijd van AVNS therapie buiten de ventriculaire refractaire periode bewerkstelligen en kan een ventriculaire hartritmestoornis induceren.

Mitigatie: Eerst zal een juiste ventriculaire detectie worden gecontroleerd. Cardiotek het apparaat gebruikt filters (zie Cardiotek handleidingen) om te corrigeren voor sterke bewegingen van de patiënt en artefacten op het ECG. Bij ECG losraken zal er geen signaal en dus geen activering zijn. Uit veiligheidsoverwegingen zal een refractaire periode worden geprogrammeerd om een te hoge frequentie van activering te voorkomen.

De AVNS burst pacing kan ertoe leiden dat het ventriculaire ritme (VR) teveel vertraagt.

Mitigatie: Tijdens de implantatie zal de output spanning worden getitreerd zodat de VR niet onder de 50 slagen per minuut zal dalen als gevolg van AVNS. Hiernaast zal het controle systeem van de ICU alarm slaan wanneer het ritme beneden 50 slagen per minuut komt. In dat geval zal het voltage worden aangepast.

- AVNS bij 4Volt kan tot symptomen bij de patiënt leiden.

Mitigatie: Indien er symptomen optreden wordt de spanning verlaagd tot een niveau dat geen symptomen veroorzaakt voor de patiënt. Merk op dat in een eerdere studie AVNS, bij sommige patiënten symptomen werden genoteerd zoals spierpijn en pijn op de borst bij 8V, maar helemaal geen symptomen bij 6V [24]. In dit onderzoek zal een spanning van 4V of lager worden gebruikt.

- Tijdens het plaatsen van de lead zal de patiënt in de AVNS en training groep aan röntgenstraling worden onderworpen.

Mitigatie: Het wordt niet verwacht dat in de AVNS groep de belichting en tijd wordt overschreden van die van een conventionele CRT implantatie en wordt daarom aanvaardbaar geacht.

In de trainingsgroep wordt extra röntgenstraling verwacht omdat de atriale lead positionering langer kan duren. Om teveel straling te voorkomen wordt de atriale lead plaatsingsprocedure beperkt tot één uur.

- Standard bijwerkingen geassocieerd met leads van CRT, ICD-apparaten en hun implantatie.

Mitigatie: Risico's die normaal zijn voor leads van CRT, ICD-apparaten en hun implantatie worden geminimaliseerd door het selecteren van onderzoekers die ervaring hebben met de diagnose en behandeling van patiënten met HF en met tachy en brady hartritmestoornissen behandeling alsmede de implantatie van cardiale apparaten.

AVNS en controlegroep

- Tijdens de AVNS studie worden bloedmonsters van het veneuze systeem genomen

hetgeen kan leiden tot blauwe plekken.

Mitigatie: Ervaren ziekenhuispersoneel zal de veneuze monsters afnemen. De veneuze lijn zal standaard zijn, maar kan leiden tot blauwe plekken in 1-10% van de gevallen.

AVNS groep

- Tijdens de AVNS studie, kan de atriale lead loslaten en kan hartritmestoornissen veroorzaken.

Mitigatie: Elektrische eigenschappen (impedantie, drempel, sensing, FFRW)) van de atriale lead worden geëvalueerd onmiddellijk na de implantatie voor stimulatie en 1, 6 en 24 uur na de start van de stimulatie om de lead positie te bevestigen. Indien de lead positie onvoldoende is na de implantatie procedure wordt de lead verwijderd. In een eerdere studie met 32 patiënten die werden blootgesteld aan chronische AVNS bleek dat er in een patiënt de atriale lead had losgelaten in de eerste 48 uur. Zo is er in de 2 dagen na implantatie van de lead een klein risico (3%) dat de lead loslaat.

In het geval van losraken van atriale lead in de ventrikel:

Tijdens AT / AF:

Als de burst trigger nog steeds is ingesteld op atriale events: indien de lead zich in het ventrikel bevindt zal het ventriculaire events waarnemen, en het ventrikel (tijdens de refractaire periode) stimuleren. Als de burst trein al is ingesteld op ventriculaire events (via het ECG) zal de burst trein kort genoeg zijn om binnen de ventriculaire refractaire periode te worden afgerond en zal er geen ventriculaire aritmie worden veroorzaakt. Onze dierstudie kon niet aantonen dat de afgifte van AVNS pro-arrhythmisch was in het ventrikel, zolang de pulstrein binnen 200ms na de QRS aanvang plaatsvond. Bij patiënten, bleek de laagste 95% CI van ventriculaire refractaire periode gedurende 24 uur te liggen tussen 269 en 283 ms. Aangezien burst treinen binnen 170 ms worden afgegeven, wordt aangenomen dat het risico voor het induceren van een ventriculaire aritmie in dit geval klein is. In onze vorige chronische AVNS studie met 32 patiënten werden er geen ventriculaire aritmieën gevonden die werden opgewekt kort na het begin van AVNS met 8V, gesynchroniseerd op de QRS.

Tijdens sinusritme:

Indien tijdens sinusritme de lead zou los liggen in het ventrikel, zou AVNS therapie synchroniseren op het signaal waargenomen door de lead, dus de QRS in plaats van de P-golf. De burst trein is kort genoeg om te worden afgerond binnen de ventriculaire refractaire periode en zal geen ventriculaire aritmie veroorzaken.

In het onwaarschijnlijke geval dat het losraken optreedt tijdens een burst is het mogelijk dat de stimulatie wordt getriggerd op de P-golf en het ventrikel stimuleert. De eerste prikkel zal dan de ventrikel stimuleren en zal de rest van de stimuli refractoir maken. Dit kan ook gebeuren in het onwaarschijnlijke geval dat de lead wordt verdreven in het atrium en dicht bij tricuspidalisklep is. De patiënt zal continu worden gecontroleerd op de intensive care. In het onwaarschijnlijke geval (0,1-1%) van het optreden van een VT / VF zal de patiënt gedefibrilleerd worden met de apparatuur aanwezig bij het bed van de

patiënt.

Samengevat, zelfs indien niet verwacht, risico's van de hierboven beschreven werkwijzen kan de inductie of verlenging van atriale tachycardia of fibrillatie, en de inductie van ventriculaire tachycardie of fibrillatie omvatten. Deze studie is ontworpen om deze risico's te minimaliseren.

Patienten zullen worden gecompenseerd in het geval van letsel als gevolg van deelname aan het klinisch onderzoek. Regelingen voor extra gezondheidszorg voor patienten die nodig zijn als gevolg van een negatief effect van het systeem zullen worden gemaakt en gedocumenteerd in het onderzoekers bestand.

Potentiële voordelen

De mogelijke klinische voordelen voor patiënten in de AVNS therapie arm kunnen zijn dat er een afname in hartfalen verslechtering te zien is zoals aangegeven door ejectiefractie en bloed markers. Bovendien is het mogelijk dat het effect van snelle doorgeleide atriale fibrillatie op ventriculaire rate wordt geëlimineerd. De patiënten in de controlegroep zullen nauwlettender worden gevolgd tijdens de studie procedure / bezoeken dan tijdens de standaard medische zorg. De mogelijke voordelen voor patiënten in de trainingsfase zouden kunnen zijn dat de lead is gelegen in de AVNS positie, waardoor het gebruik van mogelijke toekomstige software mogelijk is om bv de kamer frequentie tijdens boezemfibrileren te remmen om ongewenste schokken te voorkomen of om hartfalen verslechtering te voorkomen. Bovendien, geven de resultaten van twee gerandomiseerde prospectieve studies aan dat septum pacing, in vergelijking met de traditionele rechter hartoor stimulatie, vermindert: (1) paroxysmale AF recidieven en burden; en (2) de progressie van chronische AF. Echter, dit voordeel is niet gezien in een andere studie.

Contactpersonen

Publiek

Medtronic B.V.

Endepolsdomein 5
Maastricht 6229
NL

Wetenschappelijk

Medtronic B.V.

Endepolsdomein 5
Maastricht 6229

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)

Inclusie criteria van trainingsfase

Patiënten komen in aanmerking om te worden ingeschreven voor de lead plaatsing trainings procedure als aan één van de volgende criteria wordt voldaan:

1) Indicatie voor CRT implantatie volgens de huidige richtlijnen (hartfalen, NYHA III-IV klasse, symptomatisch ondanks optimale stabiele medische therapie, linker ventrikel (LV)

ejectiefractie $\leq 35\%$ en QRS $> 120\text{ms}$);

2) Indicatie voor ICD implantatie volgens de huidige richtlijnen;

3) Indicatie voor pacemaker implantatie volgens de huidige richtlijnen; Inclusie criteria van AVNS fase

1) Acut gecompenseerde HF zoals aangegeven door een van de symptomen zoals

- Kortademigheid (dyspnoe)

- Oedeem (bevestigd door röntgenfoto van de borstkas) gepaard gaande met ernstige

ademnood, met gekraak over de longen en orthopneu, met zuurstof (O₂) verzadiging meestal $< 90\%$ van de lucht in de ruimte voor de behandeling;

2) NYHA klasse III of IV bij enrollment;

3) Age > 18 jaar;

4) De patiënt geeft geïnformeerde toestemming;

5) De patiënt is bereid en in staat om te voldoen aan de studie procedures;

6) De ziekenhuisopname voor acute gecompenseerde HF vond plaats in de afgelopen 24 uur.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

Exclusie criteria van trainingsfase

- 1) Gevorderde AV-blok (II-III AV-blok);
- 2) Mogelijke beschadiging van de hartzenuwen door een van de volgende procedures; ablatie, klepchirurgie, harttransplantatie, aortachirurgie;
- 3) Leeftijd < 18 jaar;
- 4) De patiënt is niet bereid om geïnformeerde toestemming te ondertekenen;
- 5) De patiënt is een zwangere vrouw of een vrouw in de vruchtbare leeftijd die niet op adequate wijze anticonceptie gebruikt: iedere vrouw met een zeer effectieve methode van anticonceptie [orale anticonceptie of intra-uteriene apparaat] of steriele vrouw kan worden ingeschreven in de studie.
- 6) De patiënt is een vrouw die borstvoeding geeft;
- 7) Participatie in andere studies die zouden kunnen conflicteren met deze studie;
- 8) Handelingsonbekwaamheid of bewijs dat een patiënt het doel en de risico's van het onderzoek niet kan begrijpen of het onvermogen om volledig te voldoen aan de onderzoek procedure en vervolg visites.;

Exclusie criteria van AVNS fase

- 1) Patiënten in cardiogene shock. Cardiogene shock wordt meestal gekenmerkt door verlaagde bloeddruk (BP) (<90 mmHg) of een daling van de gemiddelde arteriële bloeddruk > 30 mmHg en / of lage urineproductie <0,05 ml / kg / h met een puls frequentie > 60 slagen per minuut (bpm) met of zonder aanwijzingen voor orgaancongestie;
- 2) Hartslagfrequentie onder de 50 slagen per minuut tijdens de slaap 's nachts en 60 bpm overdag;
- 3) De patiënt is al geïmplanteerd met een pacemaker of implanteerbare cardioverter defibrillator;
- 4) De patiënt is al geïmplanteerd met een neurostimulator;
- 5) Myocardiaal infarct, zoals gedefinieerd door klinische symptomen en een verhoogde cardiale troponine T of I met een aanzienlijke dynamische verhoging in 2 opeenvolgende metingen [1], die zich in de laatste 30 dagen manifesteert, waardoor hartfalen (een waarde bij 1) cardiaal troponine is gedefinieerd als een meting boven de 99 percentiel van een normale referentiepopulatie [URL = bovenste referentie limiet]);
- 6) Hartfalen als gevolg van een aangeboren ziekte;
- 7) Hypertrofische obstructieve cardiomyopathie;
- 8) Infiltratieve cardiomyopathie;
- 9) Vasovagale syncope;
- 10) Geavanceerde AV-blok (II-III AV-blok);
- 11) aangeboren of verworven lang QT-syndroom;
- 12) Mogelijke beschadiging van de hartzenuwen door een van de volgende procedures; ablatie, klepchirurgie, harttransplantatie, aortachirurgie;
- 13) De patiënt is een zwangere vrouw of een vrouw in de vruchtbare leeftijd die niet op adequate wijze anticonceptie gebruikt: iedere vrouw met een zeer effectieve methode van anticonceptie [orale anticonceptie of intra-uteriene apparaat] of steriele vrouw kan worden ingeschreven in de studie;
- 14) De patiënt is een vrouw die borstvoeding geeft;
- 15) Deelname aan andere studies die zouden kunnen conflicteren met deze studie;
- 16) Diabetes mellitus met gemeten hemoglobine A1c > 8% in de afgelopen 60 dagen;

17) Onbehandelde hypo- of hyperthyreoïdie;

18) Handelingsonbekwaamheid of bewijs dat een patiënt het doel en de risico's van het onderzoek niet kan begrijpen of het onvermogen om volledig te voldoen aan de onderzoek procedure en vervolg visites.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Medtronic SelectSecure 3830;CapSureFix Novus 4076 Atrial Leads;Cardiotek model EPTracer38;The Oscor®
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-07-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)

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	NL60734.075.17