

Een gerandomizeerde evaluatie van het TriGuard* HDH Embolic Deflection Device om de Impact van cerebrale Embolie lesies na TAVI te verminderen

Gepubliceerd: 07-12-2016 Laatst bijgewerkt: 17-04-2024

Beoordeling van de veiligheid en doeltreffendheid van TriGuard HDH, een medisch hulpmiddel voor het afbuigen van emboli bij patiënten die een TAVI ondergaan, in vergelijking met een actieve controlegroep van patiënten die een TAVI ondergaan zonder...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46026

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De REFLECT studie

Aandoening

- Hartklepaandoeningen

Synoniemen aandoening

beroerte, herseninfarct

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Keystone Heart Ltd.

Overige ondersteuning: Keystone Heart

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Aortaklep vervanging, Embolie filter, Herseninfarct, TIA

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Gecombineerd veiligheidseindpunt (definitie van VARC-2 [Valve Academic Research Consortium]) na 30 dagen, gedefinieerd als de combinatie van overlijden, beroerte, levensbedreigende of invaliderende bloeding, acuut nierletsel (stadium 2 of 3), obstructie van een kransslagader waarvoor een interventie nodig is, grote bloedvatcomplicatie en klepgerelateerde slechte werking waardoor de ingreep moet worden overgedaan

Hiërarchisch samengesteld doeltreffendheidseindpunt, bepaald door het paarsgewijs vergelijken bij alle proefpersonen volgens de volgende, vooraf gespecificeerde hiërarchie van slechte afloop:

- * Mortaliteit ongeacht de oorzaak of elke beroerte (al dan niet invaliderend) [geëvalueerd na 30 dagen]

- * Verslechtering op de NIH-beroerteschaal (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) (toename ten opzichte van de baseline) [geëvalueerd na de ingreep, vóór ontslag] of verslechtering bij de cognitieve test van Montreal (Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (daling met 3 of meer punten ten opzichte van de baseline) [geëvalueerd na 30 dagen]

- * Totaal volume van ischemische hersenletsels gedetecteerd met diffusiegewogen

MRI (DW-MRI) 2 tot 5 dagen na de ingreep

In het kort, iedere proefpersoon in het onderzoek zal worden vergeleken met iedere andere proefpersoon op basis van de bovenstaande hiërarchie volgens de Finkelstein-Schoenfeld-methode.¹ Voorbeeld: als proefpersoon A sterft of een beroerte krijgt en proefpersoon B heeft na 30 dagen nog geen beroerte gehad, dan wint proefpersoon B (score +1) en verliest proefpersoon A (score -1). Als beide proefpersonen sterven of een beroerte krijgen, dan is de score gelijk (score 0). Als beide proefpersonen na 30 dagen zonder beroerte in leven zijn, schuift de vergelijking op naar het volgend niveau in de hiërarchie.

Nadat alle proefpersonen met elkaar zijn vergeleken, wordt de som gemaakt van de scores om te komen tot een cumulatieve score voor iedere proefpersoon.

Daarna worden de resultaten tussen de behandelingsgroepen vergeleken.

Secundaire uitkomstmaten

SECUNDAIRE EINDPUNTEN VAN VEILIGHEID

De volgende veiligheidseindpunten worden geëvalueerd in het ziekenhuis en na 30 en na 90 dagen, tenzij anders vermeld. Algemene incidentiecijfers zullen voor beide behandelingsgroepen worden gemeld. Voor de interventiegroep en de roll-in-groep worden alle veiligheidseindpunten beoordeeld op hun relatie met het experimenteel medisch hulpmiddel of de experimentele procedure door een onafhankelijke Clinical Events Committee (commissie die de eindpunten beoordeelt).

Veiligheid van de ingreep in het ziekenhuis, gedefinieerd als de combinatie van de volgende belangrijke cardiovasculaire en cerebrovasculaire incidenten (Major

Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events, MACCE):

- * Mortaliteit ongeacht de oorzaak
- * Elke beroerte (al dan niet invaliderend)
- * Levensbedreigende (of invaliderende) bloeding
- * Acut nierletsel * stadium 2 of 3 (inclusief niervervangende therapie)
- * Grote vasculaire complicaties

Succes van TAVI (VARC), geëvalueerd in het ziekenhuis en gedefinieerd als volgt:

- * Afwezigheid van mortaliteit tijdens de ingreep EN
- * correcte plaatsing van een enkele kunsthartklep in de juiste anatomische locatie EN
- * gewenste werking van de kunsthartklep (de klep is geschikt voor de patiënt dus geen 'prosthesis-patient mismatch' (VARC-definitie) en de gemiddelde gradiënt van de aortaklep is < 20 mm Hg of de pieksnelheid < 3 m/s EN er is geen matige of ernstige regurgitatie in de kunstklep (VARC-definitie) (door het centrum gemeld)

Algemene veiligheid, gedefinieerd als de combinatie van de volgende incidenten of bijwerkingen:

- * Mortaliteit ongeacht de oorzaak
- * Elke beroerte (al dan niet invaliderend)
- * Acut nierletsel * stadium 3 (inclusief niervervangende therapie)

Mortaliteit:

- * Mortaliteit ongeacht de oorzaak
 - o Cardiovasculaire mortaliteit
- * Mortaliteit gerelateerd aan neurologisch incident
 - o Niet-cardiovasculaire mortaliteit

Myocardinfarct:

- * Myocardinfarct (MI) rond de ingreep (* 72 uur na de indexprocedure)
- * Spontaan MI (> 72 uur na de indexprocedure)

Neurologische incidenten (component en composiet):

- * Beroerte (definitie van VARC-2)
 - o Ischemische beroerte
 - o Hemorragische beroerte
 - o Onbepaald
- * Invaliderende beroerte (definitie van VARC-2)
- * Niet-invaliderende beroerte (definitie van VARC-2)
- * Miniberoerte (Transient ischemic attack, TIA) (definitie van VARC-2)
- * Duidelijk letsel van het centraal zenuwstelsel (definitie van NeuroARC)
- * Verborgен letsel van het centraal zenuwstelsel (definitie van NeuroARC)
- * Neurologische dysfunctie zonder letsel van het centraal zenuwstelsel (definitie van NeuroARC)
- * Infarct van het centraal zenuwstelsel (definitie van composiet van NeuroARC)
- * Bloeding van het centraal zenuwstelsel (definitie van composiet van NeuroARC)

Bloedingscomplicaties:

- * Levensbedreigende of invaliderende bloeding
- * Grote bloeding
- * Kleine bloeding

Acuut nierletsel (classificatie van het Acute Kidney Injury Network (AKIN)):

- * Stadium 1
- * Stadium 2

* Stadium 3

Vasculaire complicaties:

- * Grote vasculaire complicaties
- * Kleine vasculaire complicaties
- * Falen van het hulpmiddel voor percutane sluiting

SECUNDAIRE EINDPUNTEN VAN DOELTREFFENDHEID

Eindpunten van doeltreffendheid in de beeldvorming

- * Aanwezigheid van ischemische hersenletsels gedetecteerd met DW-MRI en geëvalueerd 2 tot 5 dagen na de ingreep
- * Aantal ischemische hersenletsels gedetecteerd met DW-MRI en geëvalueerd 2 tot 5 dagen na de ingreep
- * Gemiddeld volume van één ischemisch hersenletsel per patiënt gedetecteerd met DW-MRI en geëvalueerd 2 tot 5 dagen na de ingreep
- * Volume van één ischemisch hersenletsel (analyse op niveau van de laesie) gedetecteerd met DW-MRI en geëvalueerd 2 tot 5 dagen na de ingreep
- * Totaal volume van ischemische hersenletsels gedetecteerd met DW-MRI en geëvalueerd 2 tot 5 dagen na de ingreep

Neurologische en cognitieve doeltreffendheidseindpunten

- * Postoperatieve cognitieve functie (algemeen en per domein) beoordeeld in neuropsychologische testsets [geëvalueerd in het ziekenhuis]
- * Verandering in de cognitieve functie (algemeen en per domein) vanaf de baseline tot na de ingreep en de opvolging na 30 dagen en na 90 dagen, beoordeeld in een set neuropsychologische tests [geëvalueerd in het ziekenhuis en na 30 en 90 dagen]. Het verband tussen de cognitieve functie en de

bevindingen op de DW-MRI zal eveneens worden geëvalueerd.

* Verslechtering in de MoCA-test, gedefinieerd als een daling in de MoCA-score met 3 of meer punten ten opzichte van de baseline [geëvalueerd na de ingreep/vóór ontslag en na 30 en 90 dagen]

* Verslechtering op de NIHSS, gedefinieerd als een stijging van de NIHSS-score ten opzichte van de baseline [geëvalueerd na de ingreep/vóór ontslag als een hypothesegegreven eindpunt en na 30 en 90 dagen als een verkennend eindpunt]

* Nieuwe neurologische verslechtering, gedefinieerd als verslechtering op de NIHSS ten opzichte van de baseline met de aanwezigheid van ischemische hersenletsels [geëvalueerd na de ingreep/vóór ontslag]

SECUNDAIRE EINDPUNTEN VAN PRESTATIE

De volgende prestatie-eindpunten zullen worden geëvalueerd na de ingreep bij de interventiegroep en de roll-in-groep:

* Geslaagde inzet van het medisch hulpmiddel, gedefinieerd als het vermogen om bij de aortaboog te komen met de TriGuard HDH-plaatsingskatheter, en het medische hulpmiddel van de plaatsingskatheter in de aortaboog te plaatsen

* Plaatsing van het medisch hulpmiddel, gedefinieerd als het vermogen om het TriGuard HDH-implantaat in de aortaboog te plaatsen voor dekking van alle grote cerebrale slagaderen, met handhaving van de juiste positie (geverifieerd met angiografie) tot de volgende tijdstippen:

o Definitieve inzet van de eerste kunstklep

o Definitieve ingreep (na voltooiing van eventuele bijkomende postdilatatatie of bijkomende klepimplantaties en verwijdering van het systeem voor plaatsing van

de transkatheter-aortakle vervanging (transcatheter aortic valve replacement, TAVR))

De mate van dekking van de cerebrale slagader zal als volgt worden gemeld:

- o Compleet (dekking van de 3 cerebrale slagadertakken)

- o Partieel (dekking van 1 of 2 cerebrale slagadertakken)

- o Geen

NB: Handhaving van de positie van het medisch hulpmiddel tot elk tijds punt en de mate van dekking van de cerebrale slagader worden geëvalueerd door het Angiographic Core Laboratory (hoofdlaboratorium voor angiografie). Plaatsing van het medisch hulpmiddel met complete cerebrale dekking tot de uiteindelijke inzet van de eerste kunstklep zal worden beschouwd als de primaire definitie van positionering van het medisch hulpmiddel voor de evaluatie van technisch succes.

* Storing van het medisch hulpmiddel, gedefinieerd als interactie tussen het TriGuard HDH-implantaat en het TAVI-systeem met als gevolg:

- o Het niet kunnen opvoeren of manipuleren van het TAVI-plaatsingssysteem of de kunstklep OF

- o het niet kunnen inzetten van de TAVI-kunstklep OF

- o het niet kunnen terughalen van de klep of het plaatsingssysteem

- * Geslaagd terughalen van het medisch hulpmiddel, gedefinieerd als het kunnen terughalen van het TriGuard HDH-implantaat en het kunnen verwijderen van het intacte TriGuard HDH-plaatsingssysteem
- * Technisch succes, gedefinieerd als het geslaagd inzetten, plaatsen en terughalen van het medisch hulpmiddel, zonder storing ervan
- * Succes van de ingreep, gedefinieerd als technisch succes zonder aan het experimenteel medisch hulpmiddel gerelateerde of aan de experimentele ingreep gerelateerde veiligheidsincidenten van de ingreep in het ziekenhuis

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De Keystone Heart TriGuard HDH is een embolisch deflectieapparaat voor de aorta, bedoeld om de hoeveelheid embolisch materiaal te beperken dat de hals-, subclaviale en vertebrale slagaders kan binnengaan tijdens een percutane hartklepimplantatie.

De TriGuard HDH bestaat uit een tijdelijke, steriele, biologisch verenigbare filter voor eenmalig gebruik, transfemoraal ingebracht met een 9F-huls in de aortaboog. Met fluoroscopische begeleiding wordt het apparaat in de aortaboog geplaatst om alle 3 belangrijke cerebrale slagaders te bedekken (innominate, linkerhals- en subclaviale slagaders) en op de plek gehouden door een atraumatische stabilisator in de innominate slagader. Als het apparaat geplaatst is, worden embolische en stofdeeltjes weggeleid van de cerebrale circulatie en stroomafwaarts richting de dalende aorta geleid, waar ze ofwel ongevaarlijk zijn ofwel effectief kunnen worden behandeld.

Het TriGuard HDH filter heeft reeds CE markering verkregen en is commercieel verkrijgbaar in Europa en Israël. Het filter zal in de centra in Europa en Israël gebruikt worden volgens de gebruiksinstructies en binnen de goedgekeurde indicatie.

In de Verenigde Staten is het filter enkel beschikbaar voor onderzoeksdoeleinden, het is nog niet op de markt verkrijgbaar. Het filter

heeft IDE goedkeuring verkregen voor gebruik in de REFLECT studie.

Doel van het onderzoek

Beoordeling van de veiligheid en doeltreffendheid van TriGuard HDH, een medisch hulpmiddel voor het afbuigen van emboli bij patiënten die een TAVI ondergaan, in vergelijking met een actieve controlegroep van patiënten die een TAVI ondergaan zonder bescherming

Onderzoeksopzet

In dit prospectief, enkelblind, gerandomiseerd, multicentrisch onderzoek van de veiligheid en doeltreffendheid zullen tot 285 evalueerbare proefpersonen en tot 90 roll-in-proefpersonen (niet in de eindpuntevaluatie) worden geregistreerd in tot 30 onderzoekscentra in totaal in de Verenigde Staten, Europa en Israël. Daarvan zullen tot 20 centra zich in de Verenigde Staten bevinden. Ten minste 50% van de proefpersonen zal worden geregistreerd in centra in de VS. Geen enkel centrum mag meer dan 20% van alle proefpersonen registreren (maximaal 57 evalueerbare proefpersonen per centrum).

Proefpersonen met een indicatie voor een TAVI die voldoen aan de criteria voor deelname aan het onderzoek, zullen worden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 (gestratificeerd volgens onderzoekscentrum) voor een van twee behandelingsgroepen:

- * Interventie * TAVI met TriGuard HDH, het hulpmiddel voor afbuiging van emboli
- * Controle * onbeveiligde standaard-TAVI

In centra waar de onderzoeker nog geen ervaring heeft met het TriGuard-hulpmiddel (ten minste 2 vorige gevallen), zullen tot 3 roll-in-proefpersonen worden geregistreerd. Roll-in-proefpersonen worden niet gerandomiseerd, maar zullen een TAVI ondergaan met het TriGuard HDH-implantaat. Een vertegenwoordiger van de sponsor zal toezicht houden op deze gevallen.

Onderzoekscentra met * 2 vorige ervaringen met TriGuard kunnen 1 roll-in-proefpersoon registreren naar keuze van de hoofdonderzoeker.

Alle proefpersonen worden klinisch gevolgd in het ziekenhuis, na 30 dagen en na 90 dagen. Zij krijgen een diffusiegewogen MRI 2 tot 5 dagen na de ingreep. Zij ondergaan neurologische en neuropsychologische tests vóór de ingreep, na de ingreep en na 30 dagen en 90 dagen.

Een tussentijdse analyse wordt gemaakt nadat in totaal 90 proefpersonen (ongeveer 60 proefpersonen in de interventiegroep en 30 in de controlegroep) die voldoen aan de definitie van de bedoelde te behandelen populatie voor doeltreffendheid (efficacy Intention to Treat, eITT), het opvolgingsbezoek na 30 dagen hebben voltooid.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De TAVI procedure zal uitgevoerd worden volgens de standaard procedure van het ziekenhuis onder lokale of algemene verdoving en via de transfemorale of transapicale toegang, naar

keuze van de onderzoeker. Bij Patienten van de interventie- of de Roll-in groep, zal het TriGuard HDH device ingebracht worden en geïmplementeerd worden in de aortaboog om de 3 slagaders richting het hoofd (innominate, linker carotide en de subclavia) af te dekken (voor grotere deeltjes, bloedtoevoer wordt hierdoor niet verstoord). Dit gebeurt in het begin van de TAVI procedure en het device zal verwijderd worden na het voltooien van de TAVI procedure. De positie en afdekking van het device moet door angiografie bevestigd worden (een LAO is aanbevolen), waarbij er extra aandacht besteed moet worden aan 1) afdekking na de initiële implementatie van het device 2) device positie na de finale plaatsing van de eerste prothetische klep 3) device positie nadat de TAVI procedure voltooid is (dit is na een eventuele post-dilatatie of een extra klep implantatie en nadat het TAVR inbrengsysteem verwijderd is)

Inschatting van belasting en risico

De gekende risico's van de TAVI procedure zijn van toepassing. Er is ook een kans dat de bloedvaten beschadigd worden door manipulatie van het device in de aortaboog of door fabrikage Problemen van het device, welke kunnen leiden tot onvoorziene complicaties. Het voordeel is de preventie van cerebrale Embolien tijdens de TAVI procedure.

Contactpersonen

Publiek

Keystone Heart Ltd.

Halamish Street 15
Caesarea Business Park 3088900
IL

Wetenschappelijk

Keystone Heart Ltd.

Halamish Street 15
Caesarea Business Park 3088900
IL

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. De patiënt is een man of niet-zwangere vrouw 18 jaar oud
2. De patiënt voldoet aan de indicaties voor TAVI
3. De patiënt is bereid om mee te werken aan de protocolgespecificeerde follow-upbeoordelingen
4. De patiënt is op de hoogte gesteld van de aard van het onderzoek, stemt in met de voorwaarden en heeft een schriftelijke geïnformeerde toestemming afgegeven, goedgekeurd door de toepasselijke institutionele overzichtsraad (IRB) of ethische commissie (EC).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten die TAVI ondergaan via de transaxillaire, transsubclaviaire of transaortale route
2. Patiënten die TAVI ondergaan via de transapicale benadering vanwege broze of mobiele atherosclerotische plaque in de aortaboog
3. Patiënten met een eerder geïmplanteerde protheseaortaklep (d.w.z. geplande klep-in-klep-TAVI)
4. Zwangere of borstvoeding gevende personen en personen die zwanger willen worden in de periode tot 1 jaar na de indexprocedure. Vrouwelijke personen die zwanger zouden kunnen zijn moeten een negatieve zwangerschapstest hebben binnen 14 dagen voorafgaand aan de indexprocedure met een standaardtest op de locatie.
5. Patiënten met een bekende diagnose van een acuut hartinfarct (AMI) binnen 72 uur voorafgaand aan de indexprocedure (overeenkomstig de definitie) of een AMI >72 uur voorafgaand aan de indexprocedure, waarbij CK en CK-MB niet zijn teruggevallen binnen de normale grenzen op het moment van de procedure, of patiënten die momenteel klinische symptomen ervaren die consistent zijn met een nieuw-beginnend AMI, zoals niet op nitraat reagerende langdurige pijn op de borst
6. Patiënten met een verleden van bloedingsdiathese of coagulopathie of patiënten waarbij antibloedplaatjes- en/of anticoagulatietherapie contra-geïndiceerd is, patiënten die een transfusie zullen weigeren, of patiënten met een actieve maagzweer of een verleden van een

- bovenste gastro-intestinale (GI) bloeding binnen de voorafgaande 6 maanden.
7. Patiënten met een bekende geestelijke of lichamelijke ziekte of een bekend verleden van middelenmisbruik wat een niet-naleving van het protocol kan veroorzaken of de interpretatie van gegevens kan beïnvloeden, of geassocieerd is met een levensverwachting van minder dan een jaar
 8. Patiënten met ernstige allergie of bekende hypersensitiviteit of contra-indicatie voor aspirine, heparine/bivalirudine, clopidogrel, nitinol, roestvrijstaallegering, en/of contrastgevoeligheid die niet adequaat vooraf met medicatie kan worden behandeld
 9. Patiënten met een verleden van een beroerte of transient ischemic attack (TIA) binnen de voorafgaande 12 maanden
 10. Patiënten met nierfalen (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] <30 mL/min., berekend op basis van serumcreatinine met de Cockcroft-Gault-formule)
 11. Patiënten met leverfalen (Child-Pugh-klasse C)
 12. Patiënten met een hypercoagulabele toestand die niet kan worden gecorrigeerd met aanvullende periprocedurale heparine
 13. Patiënten die zich presenteren met een cardiogene shock op het moment van de indexprocedure
 14. Patiënten met een ernstige perifere vaatziekte die vasculaire toegang met een afgiftehuls uitsluit
 15. Patiënten waarbij de aortaboog, instromingsopening van de innominate slagader of de proximale innominate slagader zwaar verkalkt, ernstig atheromateus of ernstig kronkelig is
 16. Patiënten met een instromingsopeningsdiameter van de innominate slagader <10 mm of >25 mm
 17. Patiënten met een transversale aortadiameter >43 mm
 18. Patiënten met anatomische onregelmatigheden van de innominate slagader die het plaatsen van de bovenste stabilisator van de TriGuard kunnen verhinderen en de stabiliteit van het apparaat kunnen benadelen
 19. Patiënten met elke andere aandoening die naleving van de gebruiksaanwijzing van de TriGuard HDH verhindert
 20. Patiënten met contra-indicaties voor een cerebrale MRI
 21. Patiënten die een geplande behandeling met elk ander onderzoeksobject of onderzoeksprocedure hebben tijdens de onderzoeksperiode
 22. Patiënten die enige andere hartchirurgische of interventionele procedure gepland hebben te ondergaan (bv. een gelijktijdige coronaire revascularisatie) gedurende de TAVI-procedure of binnen 10 dagen voorafgaand aan de TAVI-procedure
- OPMERKING: Diagnostische hartkatheterisatie is toegestaan binnen 10 dagen voorafgaand aan de TAVI-procedure.

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel: Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Enkelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	13-06-2016
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	TriGuard [®] HDH Embolie Deflection Device
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	NCT02536196
CCMO	NL55878.041.16

Resultaten

Einddatum onderzoek: 11-10-2017
Totaal aantal deelnemers: 9

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries