

AMPLATZER* Amulet* Linker Hartoor Afsluitings (LHA) hulpmiddel Gerandomiseerde Studie

Gepubliceerd: 24-02-2017 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Deze studie is bedoeld om de veiligheid en effectiviteit van St. Jude Medical AMPLATZERTM hulpmiddel (Amulet) te evalueren bij patiënten met niet-valvulaire boezemfibrilleren met een verhoogd risico op een beroerte en systemische embolie. Deze...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Hartritmestoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47281

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AMULET IDE

Aandoening

- Hartritmestoornissen

Synoniemen aandoening

Atrium Fibrilleren (AF), boezemfibrilleren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: St. Jude Medical

Overige ondersteuning: St. Jude Medical

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Amulet LAA, Gerandomiseerd, Veiligheid, Werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het onderzoek heeft drie primaire eindpunten voor het vergelijken van de veiligheid en effectiviteit van het Amulet device tegen me het controle device:

Veiligheid

Een samengesteld eindpunt van procedure-gerelateerde complicaties, dood ongeacht de oorzaak, of grote bloedingen bij tot 12 maanden

Effectiviteit

Een samengesteld eindpunt van ischemische beroerte of systemische embolie tot 18 maanden

Werkingsmechanisme

Afsluiting van het hartoor door het hulpmiddel (gedefinieerd als de resterende bloedstroom rondom het apparaat ≤ 5 mm) geëvalueerd door transoesofagaal echocardiogram (TEE) gedefinieerd door middel van Doppler Flow op de 45-dagen na implantatie.

Secundaire uitkomstmaten

De studie zal ook Amulet met het controle device vergelijken voor de volgende secundaire eindpunten:

- Een samengesteld eindpunt van alle beroerte, systemische embolie, of cardiovasculaire / onverklaarbare dood op 18 maanden na implantatie
- Aantal grote bloedingen op 18 maanden na de implantatie: gedefinieerd als Type 3 of hoger gebaseerd op de definitie van Bleeding Academic Research Consortium (BARC)
- Een samengesteld eindpunt van procedure-gerelateerde complicaties, dood ongeacht de oorzaak, of grote bloedingen bij tot 12 maanden (superioriteit analyse)
- Een samengesteld eindpunt van ischemische beroerte of systemische embolie tot 18 maanden (superioriteit analyse)
- Afsluiting van het hartoor door het hulpmiddel (gedefinieerd als de resterende bloedstroom rondom het apparaat ≤ 5 mm) geëvalueerd door transoesofagaal echocardiogram (TEE) gedefinieerd door middel van Doppler Flow op de 45-dagen na implantatie. (superioriteit analyse)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Boezemfibrilleren (AF) is de meest voorkomende aanhoudende hartritmestoornissen. Tijdens AF zijn er meerdere gelijktijdige contractie golven, die in een chaotische wijze verspreid worden door beide atria. Deze aritmie resulteert in een snelle, ongecoördineerde samentrekking van het hart wat er voor zorgt dat er minder bloed door de atria gepompt wordt. Het verlies van deze mechanische efficiëntie tijdens AF leidt inefficiënte samentrekking van het linker atrium (LA). Stagnatie van de bloedstroom in de LA leidt tot hypercoagulabiliteit en verhoogt het risico op trombusvorming in de LA of linker atriale appendage (LAA). Ongeveer 90% van alle trombi bij personen met niet-valvulaire AF (NVAf) in het LA, heeft zijn oorsprong in het linker hartoor. De vorming van trombus, op zijn beurt stelt de patiënt bloot aan trombo-embolische aandoeningen.

Echocardiografische risicofactoren voor LAA trombusvorming omvatten een verminderde LAA stroomsnelheid en spontane echo contrast binnen het linker atrium en linker hartoor. De normale stromingspatroon van het LAA is het uitstromen van bloed uit het hartoor als vervolg op de atriale contractie met een snelheid van meer dan 40 cm/s. Agmon et al. gevonden dat het relatieve risico op ischemische beroerte 2,6 keer groter was bij patiënten met LAA stroomsnelheden <20 cm/s dan met hogere LAA snelheden.

Niet- valvulaire AF patiënten werden beoordeeld om het risico op beroerte vast te stellen gebaseerd op de aanwezigheid van onafhankelijke risicofactoren. In een studie van Gage et al. is gebleken dat de CHADS2 index een instrument is om het risico op beroerte bij patiënten met AF te voorspellen. De CHADS2 score kent één punt toe per aanwezigheid van; congestief hartfalen, hoge bloeddruk, leeftijd hoger dan 75, diabetes mellitus en twee punten voor de geschiedenis van een beroerte of transient ischemic attack (TIA). De studie vond dat AF patiënten die niet behandeld werden met anti-trombotische middelen een jaarlijks verhoogd risico van 1,5% tot 18,2% op een beroerte hebben wanneer de CHADS2 scores verhoogd is van 1 naar 6.

Een studie van Go et al. heeft de uitkomst data beoordeeld van 11.526 patiënten in een grote eerste lijn en bevestigde dat trombo-embolische risico geleidelijk stijgt met de CHADS2 score. De studie merkte ook op dat orale antistolling met warfarine het risico op een beroerte vermindert bij de meeste patiënten met uitzondering van die op laagste risico (CHADS2 score van nul) en het hoogste risico (CHADS2 > 5) op een beroerte. De meest recent ontwikkelde CHA2DS2-Vasc risicobeoordeling, die echt laag risico patiënten identificeert, kent twee punten toe aan de leeftijd ≥ 75 jaar en eerdere beroerte, TIA of trombo-embolie en een punt elk voor congestief hartfalen of linker ventrikel dysfunctie, hypertensie, diabetes, vasculaire ziekte, leeftijd tussen 65 en 74 jaar en vrouwelijk geslacht. Een recente validatie van deze risico's in meer dan 90.000 patiënten zonder orale anticoagulantia (OAC) maar op aspirine toonde jaarlijkse ischemische beroerte percentages aan, variërend van 0,6% in CHA2DS2-Vasc = 1, tot 4,8% in CHA2DS2-Vasc = 4, en meer dan 12 % voor CHA2DS2-Vasc = 9.

In een meta-analyse door Andersen et al., werd Warfarine superieur bevonden aan aspirine en placebo in het verlagen van het risico op systemische embolie bij patiënten met NVAF. Hart et al. meldt dat een aangepaste dosis warfarine beroerte met 64% (6 studies)vermindert en trombocytenaggregatieremmers verminderen het risico op een beroerte met 22%. De studie vermeldt ook dat het risico van intracraniale bloedingen met aangepaste dosis warfarine werd verdubbeld vergeleken met aspirine.

Onlangs zijn nieuwe geneesmiddelen (bekend als nieuwe orale anticoagulantia, of NOAC) ontwikkeld met minder voeding - en farmacologische interacties dan warfarine en er is geen INR controle vereist. Belangrijke studies zoals RE-LY en ROCKET AF toonden aan dat dabigatran en rivaroxiban niet-inferieur aan

warfarine in de preventie van een beroerte of systemische embolie. Uit de ARISTOTELES studie is gebleken apixaban superieur is aan warfarine in het voorkomen van een beroerte of systemische embolie, het veroorzaakt minder bloeden, en resulteerde in een lagere mortaliteit bij patiënten met atriumfibrilleren. Uit de ENGAGE AF-TIMI studie is gebleken dat een dagelijkse dosis EDOXABAN non-inferieur is aan warfarine met betrekking tot het voorkomen van een beroerte of systemische embolie en wordt geassocieerd met significant lagere bloedingspercentages en percentage dood door cardiovasculaire oorzaken. Een aantal kenmerken die het risico op een beroerte van een patiënt verhogen, verhogen ook het risico van de patiënt voor bloeden en dus is er een alternatief nodig voor warfarine en NOACs

Linker hartoor occlusie (LAAO) wordt beschouwd als een levensvatbaar alternatief voor orale anticoagulantia (OAC) therapie voor preventie van een beroerte bij patiënten met NVAf. Gepubliceerd bewijs voor LAAO wordt voor een groot deel geleverd in de grote gerandomiseerde gecontroleerde studies PROTECT AF en PREVAIL. De vijf jaars resultaten van de PROTECT AF toonde superioriteit van het WATCHMANTM hulpmiddel aan in mortaliteit en beroerte in vergelijking met een optimale medische behandeling met warfarine.

Deze klinische studie zal de Amulet hulpmiddel bestuderen. Dit is het tweede generatie LAA sluitings hulpmiddel van St. Jude Medical.

In een vergelijkende studie tussen de ACP en het WATCHMAN hulpmiddel (40 patiënten elk), vond Chun et al. dat de apparaten op dezelfde manier presteren. De snelheid van succesvolle implantatie met de ACP apparaat is groter dan met WATCHMAN (100% versus 95%), hoewel het verschil niet statistisch significant is. TEE bij follow-up toonde een significant hogere incidentie van residuele inrichting stroming (jet > 5 mm) bij het WATCHMAN hulpmiddel ten opzichte van de ACP apparaat, hoewel dit niet was geassocieerd met een verhoogde incidentie van trombo-embolische gebeurtenissen. Deze bevinding is consistent met andere rapporten over de ACP apparaat.

De Amulet apparaat is een tweede generatie van ons ACP hulpmiddel. Eerdere ervaringen met de Amulet apparaat zijn reeds gepubliceerd. Freixa et al. meld succesvolle implantaties van het Amulet apparaat in 24 van de 25 patiënten. De patiënten waarbij een succesvolle implantatie was uitgevoerd hadden een wisselende LAA anatomie. De ene onsuccesvolle procedure was bij een patiënt met een kleine en korte LAA bestaande uit 2 lobben. Tijdens de procedure zijn er geen device-embolisaties, beroerte of pericardeffusie opgetreden. Tijdens de 2-3 maanden follow-up (21 patiënten) is er geen beroerte, perifere embolie of bloeden opgetreden en TEE toonde ook geen residuele lek > 3 mm aan in deze patiënten. Lam et al. heeft 17 patiënten succesvol geïmplantéerd met Amulet. Er was één-procedure gerelateerde pericard effusie die succesvol opgelost is d.m.v. pericardiocentese. Alle patiënten werden gevolgd tot 90 dagen. De auteurs concludeerden dat de implantatie van het Amulet-hulpmiddel gekoppeld

kan worden aan een hoog slagingspercentage en een goed korte-termijn resultaat. Een vergelijkende studie Gloekler et al. werd uitgevoerd met 50 ACP en 50 Amulet hulpmiddelen. Deze studie toonde aan dat de hulpmiddelen op dezelfde manier presteren met betrekking tot veiligheid (gecombineerde safety eindpunt van chirurgische bail-out, beroerte, harttamponade en peri-procedurele dood: 6% voor ACP vs 8% voor Amulet). Het procedurele succes was hoog voor beide apparaten (respectievelijk 94% en 98% voor ACP en Amulet).

Concluderend hebben percutane LAAO hulpmiddelen zich ontwikkeld tot een haalbaar alternatief voor het verlagen van beroerten bij AF patiënten die hierop een verhoogd risico hebben, en eerdere ervaring toont aan dat het Amulet hulpmiddel veilig kan worden geïmplanteed met goede procedure uitkomsten.

Doel van het onderzoek

Deze studie is bedoeld om de veiligheid en effectiviteit van St. Jude Medical AMPLATZERTM hulpmiddel (Amulet) te evalueren bij patiënten met niet-valvulaire boezemfibrilleren met een verhoogd risico op een beroerte en systemische embolie. Deze studie zal wereldwijd in het kader van een Investigational Device Exemption (IDE) worden uitgevoerd en is bedoeld om de markt-goedkeuring van het Amulet hulpmiddel in de Verenigde Staten en andere landen te ondersteunen. De studie wordt gesponsord door St. Jude Medical.

Het doel van de studie is het aantonen dat de veiligheid en effectiviteit van het Amulet hulpmiddel niet inferieur zijn aan het Boston Scientific LAAC hulpmiddel WATCHMANTM (Controle) bij patiënten met niet-valvulaire atriumfibrillatie.

Onderzoeksopzet

De Amulet IDE trial is een prospectieve, gerandomiseerde, multi-center actieve controle wereldwijd studie. Patiënten worden gerandomiseerd in een 1: 1 verhouding tussen de Amulet LAA sluitings hulpmiddel (behandeling) of Boston Scientific LAA sluitings hulpmiddel (Control).

Het gerandomiseerde studie ontwerp is ontwikkeld om op een adequate manier de veiligheid en effectiviteit van het Amulet hulpmiddel aan te tonen. Patiënten die voldoen aan de in/exclusie criteria mogen deelnemen aan de studie. Er bestaat geen eerdere prospectieve, gerandomiseerde, device-to-device vergelijkende studie om LAA sluiting te evalueren. Het is dus niet te verwachten dat de resultaten van dit onderzoek bestaande kennis of gegevens zal dupliceren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Zodra er is bepaald dat een patiënt voldoet aan alle in- en exclusiecriteria, wordt de patiënt

1:1 gerandomiseerd naar de Amulet arm of Controle (Watchman) arm van het onderzoek. Getrainde SJM vertegenwoordigers zullen aanwezig zijn tijdens de Amulet implantatie procedure. Vertegenwoordigers van Boston Scientific kunnen mogelijk aanwezig zijn tijdens de implantatie procedure van het controle hulpmiddel. Onderzoekspersoneel dient contact op te nemen met SJM om de procedure van het implantaat te plannen. De gebruiksaanwijzing dient geraadpleegd te worden voor de aanbevolen grootte, de aflevering in het hartoor en de implantatie van het Amulet of Watchman hulpmiddel. • Implantatie procedure mag niet later worden uitgevoerd dan 14 dagen na de datum van randomisatie • procedure zal worden uitgevoerd onder begeleiding van TEE en angiografie

Inschatting van belasting en risico

De mogelijke voordelen van deelname aan deze klinische studie is de nauwlettende opvolging van de patiënt door hun behandelend artsen.

De patienten zullen 1 maal vaker een TEE onderzoek moeten ondergaan en zullen meer ziekenhuis controles krijgen. Het belang van dit onderzoek weegt op tegen het risico van een extra TEE onderzoek en de belasting van extra controles. Zie vraag E9/E9a.

Verwachte bijwerkingen (AE's) gerelateerd aan studie deelname en implantatie van het device zijn vergelijkbaar met die van andere cardiale katheterisatie procedures. Er zijn andere mogelijke risico's verbonden aan het gebruik van de benodigde medicamenten en testen voor de studie, maar deze zijn niet anders dan de risico's wanneer deze buiten de studie worden voorgeschreven / uitgevoerd.

Dit onderzoek vereist goedkeuring van de FDA en METC, goedkeuring per land en deelnemend centrum, opgeleide artsen die gespecialiseerd zijn in hartkatheterisatie procedures, en heeft een Data and Safety Monitoring Board (DSMB) als een onafhankelijke commissie van toezicht om de potentiële risico's voor de proefpersonen tot een minimum te beperken. Proefpersonen (preoperatief en postoperatief) vallen onder de verantwoordelijkheid van een multidisciplinair team van medische professionals en procedures zullen worden uitgevoerd in een ziekenhuis met een gevestigd structurele hart-en vaatziekten en/of elektrofysiologie programma.

Contactpersonen

Publiek

St. Jude Medical

Standaardruiter 13

VEENENDAAL 3905 PT
NL

Wetenschappelijk

St. Jude Medical

Standaardruiter 13
VEENENDAAL 3905 PT
NL

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. 18 jaar of ouder
2. Gedocumenteerde paroxysmaal, persistent, of permanent niet-valvulaire boezemfibrilleren en de patiënt is niet gediagnosticeerd met reumatische mitralisklep hartklepafwijkingen
3. Bij een hoog risico op een beroerte of systemische embolie gedefinieerd als CHADS2 score > 2 of een CHA2DS2-VASc score van > 3
4. Heeft een geschikte reden om een **alternatief voor warfarine of andere anticoagulantia medicatie te zoeken
5. door onderzoeker geschikt bevonden voor korte termijn warfarine therapie te zijn, maar niet in staat worden geacht voor lange termijn antistolling, volgens de conclusie van het gezamenlijke besluit van het multidisciplinaire team (zie inclusie criteria # 6)
6. geschikt geacht voor LHA sluiting door een multidisciplinair team van medische professionals

(met inbegrip een onafhankelijke non-interventie-arts) die betrokken zijn bij de formele en gezamenlijke beslissingsproces, en door het gebruik van een evidence-based besluitvorming tool

op orale anticoagulantia (finale bepaling moeten worden gedocumenteerd in het medisch dossier

van de patiënt)

7. In staat om te voldoen aan de benodigde medicatie regime post-hulpmiddel implantatie

8. In staat om deelname te begrijpen en bereid om schriftelijke toestemming te geven voor deelname aan de studie

9. In staat en bereid om terug te keren voor de vereiste follow-up bezoeken en onderzoeken

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Vereist langdurige orale anticoagulantia therapie voor een andere aandoening atrium fibrilleren

2. gecontra-indiceerd of allergisch voor voor aspirine, clopidogrel, of warfarine gebruik

3. Indicatie voor chronische P2Y12 bloedplaatjes therapie inhibitor

4. Heeft volgens de onderzoeker een hoog risico voor algehele anesthesie en/of gebaseerd op complicaties in het verleden die een medische interventie vroegen of die resulteerden in een verlenging van de opnameduur (criterium is alleen van toepassing als algehele anesthesie is gepland voor de study procedure)

5. heeft een atrium septum defect (ASD) reparatie ondergaan of heeft een ASD sluiting hulpmiddel

6. Heeft een persistent foramen ovale (PFO) reparatie ondergaan of heeft een PFO sluiting hulpmiddel geïmplant

7. geïmplant met een mechanische klepprothese

8. Heeft een van de gebruikelijke contra-indicaties voor een percutane catheterisatie procedure (bijv.

proefpersoon is te klein voor inbrengen van de TEE / TOE probe of vereist katheters, of de proefpersoon heeft een actieve infectie of bloedziekte)

9. beroerte of transient ischemic attack (TIA) binnen 90 dagen voorafgaand aan randomisatie of

implantatie procedure (indien van toepassing)

10. onderging een cardiale of niet-cardiale ingreep of een operatie binnen 30 dagen voorafgaand aan

randomisatie, of een interventie of operatie is gepland binnen 60 dagen na de implantatie procedure (e.g. cardioversion, ablatie, cataract operatie, etc.)

11. myocardinfarct (MI) binnen 90 dagen voorafgaand aan de randomisatie

12. New York Heart Association Klasse IV congestief hartfalen

13. linkerventrikel ejectiefractie (LVEF) <30%

14. symptomatische carotis ziekte (gedefinieerd als > 50% stenose met symptomen van voorbijgaande ipsilaterale of visuele TIA bewezen middels Amaurosis fugax, ipsilaterale hemisferische TIAs of ipsilaterale beroerte); als patiënt een voorgeschiedenis heeft van carotis stent of endarterectomie dan is de proefpersoon geschikt als er <50% stenose is

15. reversibele oorzaak van AF (i.e. secundair aan schildklier aandoeningen, acute alcoholvergiftiging, trauma, recente grote chirurgische ingrepen)
16. Idiopathische of herhaalde thromboembolien in de voorgeschiedenis
17. De appendix van het linker atrium is dichtgegroeid of chirurgisch afgesloten
18. Thrombocytopenie of anemie die behandeld moeten worden met bloedtransfusie
19. Overgevoeligheid voor elk deel van het device materiaal of individuele component van of de Amulet of Boston Scientific LAA closure device (bv nikkel allergie)
20. Geincludeerd in, of van plan om in een andere studie geincludeerd te worden waarbij de actieve behandelarm de resultaten van deze studie kan beïnvloeden
21. Proefpersoon is zwanger of van plan zwanger te worden tijdens de studie
22. Actieve endocarditis of andere infectie die bacteriëmie veroorzaakt
23. Proefpersoon heeft tijdelijk AF gehad (nooit eerder vastgesteld, geïnduceerd of opgewekt tijdens chirurgische of catheter manipulaties)
24. Proefpersoon met ernstige nierfunctie stoornissen (geschatte glomerulaire filtratie snelheid <30 ml/min/1.73m²)
25. Proefpersoon met een levensverwachting korter dan 2 jaar
26. Aanwezigheid van andere comorbiditeit of anatomische afwijkingen, of andere medische, psychologische of sociale aandoeningen waardoor de proefpersoon volgens de onderzoeker niet geschikt zou zijn om deel te nemen aan het onderzoek of niet in staat zou zijn om aan het controle schema te voldoen of van invloed zou zijn op de wetenschappelijke waarde van de onderzoeksresultaten. ;Om deel te nemen aan de studie dient de proefpersoon ook niet te voldoen aan de volgende echocardiografische uitsluitingscriteria:
 1. Intracardiale trombus gevisualiseerd door echocardiografische beeldvorming
 2. Bestaande omtrek pericard effusie > 2mm
 3. Significante mitralisklepstenose (i.e. mitralisklep gebied <1,5 cm²)
 4. Hoge risico persistent foramen ovale (PFO), gedefinieerd als een atrium septum aneurysma (excursion > 15mm of lengte > 15 mm; excursion gedefinieerd als maximale uitsteken van de ASA (voorbij het vlak van het atriale septum) of grote shunt (vroeg, binnen 3 beats en / of substantiële passage van bellen i.e. > 20)
 5. Complex atheroma met mobiele plaque van de dalende aorta en / of aortaboog
 6. Cardiale tumor
 7. LHA anatomie is niet geschikt voor een Boston Scientific LAAC of Amulet hulpmiddel (zoals per IFU fabrikant) (de anatomie en afmetingen moeten voor beide devices geschikt zijn om de patienten in de studie te kunnen includeren. Dit geldt voor zowel roll in als voor gerandomiseerde proefpersonen)
 8. Plaatsing van het hulpmiddel zou interfereren met intracardiale of intravasculaire structuur

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Enkelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	01-06-2017
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Amulet Linker Hartoor Afsluitings hulpmiddel
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United

(Nieuwegein)

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	NCT02879448
CCMO	NL59384.100.16