

# Autonome regulatie therapie om de myocardiale functie te verbeteren en de progressie van hartfalen met verminderde ejectiefractie af te remmen

Gepubliceerd: 06-02-2019 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doelstelling: De primaire doelstelling van deze gerandomiseerde gecontroleerde studie bestaat erin de veiligheid en werkzaamheid te beoordelen van het VITARIA\*-systeem wanneer dit wordt toegevoegd aan een stabiele, door richtlijnen...

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON48571

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

ANTHEM-HFrEF

### Aandoening

- Falen van de hartfunctie

### Synoniemen aandoening

decompensatio cordis, hartfalen

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** LivaNova USA

**Overige ondersteuning:** LivaNova (fabrikant).

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** ART, autonome regulatie therapie, hartfalen, nervus vagus

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheidseindpunt is een samenvoeging van cardiovasculaire mortaliteit of ziekenhuisopname vanwege hartfalen, zoals beslist door het CEC op basis van de tijd tot het eerste voorval na randomisatie.

### Secundaire uitkomstmaten

Als de primaire eindpunten voor werkzaamheid en primaire veiligheid statistisch significant zijn, worden de behandelingsgroepen vergeleken op de volgende belangrijke secundaire eindpunten:

- \* Gemiddelde verandering in de kwaliteit van leven (KCCQ) van baseline tot 9 maanden
- \* Percentage patiënten met een verbetering in NYHA-klasse vanaf baseline tot 9 maanden
- \* Percentage niet-geplande HF-hospitalisatie-equivalenten vanaf baseline

Als aan alle drie de belangrijkste secundaire eindpunten wordt voldaan, worden de behandelingsgroepen op het volgende eindpunt vergeleken:

- Gemiddelde verandering in LVEF vanaf baseline tot 9 maanden

Behandelingsgroepen zullen ook worden vergeleken op de volgende secundaire eindpunten:

- \* Gemiddelde verandering in loopafstand van 6 minuten vanaf de basismeting tot

9 maanden

\* Gemiddelde verandering in LVEDD, LVESD en LVESVi vanaf basismeting tot 9 maanden

\* Percentage ziekenhuisopname-vrije dagen vanaf basismeting

\* Verandering in NYHA-klasse van baseline tot 9 maanden

\* Sterfte door alle oorzaken

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Eerdere preklinische en klinische studies hebben aangetoond dat stimulatie van de nervus vagus het autonome evenwicht herstelt, systemische ontsteking vermindert en een functioneel voordeel biedt bij hartfalen. Op basis van dit onderzoek werd de ANTHEM-HF haalbaarheidsstudie uitgevoerd om het VITARIA-systeem te testen bij 60 patiënten die stabiele, door richtlijnen gestuurde medische behandeling (GDMT) krijgen voor hartfalen met verminderde linksventriculaire ejectiefractie (LVEF  $\leq$  40%). Chronische behandeling met het VITARIA-systeem verbetert de ejectiefractie, een verscheidenheid aan andere waardemetingen van de hartfunctie waaronder de 6 minuten durende wandelafstand, en symptomen van hartfalen aanzienlijk. De positieve resultaten van de ANTHEM-HF-studie moeten worden bevestigd door een grootschaligere, gecontroleerde klinische studie.

Autonome regulatietherapie (ART), afgegeven via stimulatie van de nervus vagus (VNS) met behulp van het VITARIA-systeem, verbetert de klinische uitkomst aanzienlijk voor patiënten met symptomatisch hartfalen en een verminderde linksventriculaire ejectiefractie, toegepast als aanvulling op stabiele, door richtlijnen gestuurde medische behandeling.

### Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: De primaire doelstelling van deze gerandomiseerde gecontroleerde studie bestaat erin de veiligheid en werkzaamheid te beoordelen van het VITARIA\*-systeem wanneer dit wordt toegevoegd aan een stabiele, door richtlijnen gestuurde medische behandeling voor patiënten met hartfalen en verminderde linksventriculaire ejectiefractie.

## Onderzoeksopzet

Opzet van de studie: Multicentrische, openlabel, gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studie met een adaptieve opzet. Patiënten met symptomatisch hartfalen en verminderde LVEF worden ingeschreven en 2:1 gerandomiseerd naar implantatie met het VITARIA-systeem op de rechter cervicale nervus vagus (behandeling) als toevoeging aan stabiele GDMT (behandelingsgroep) of naar voortgezette stabiele GDMT alleen (controlegroep). Randomisatie wordt gestratificeerd volgens regio (zoals bepaald door de stuurgroep), de gewandelde afstand tijdens de 6 minuten durende wandeltest bij baseline (300 m of minder, of meer dan 300 m), het type studielocatie (al dan niet harttransplantatielocatie) en het gebruik van Entresto® (sacubitril/valsartan; ja/nee), om een correct evenwicht te garanderen van de behandelingsgroepen in de studie. Elke stratum zal 3, 6 of 9 patiënten tellen.

Patiënten in de behandelingsgroep krijgen continu, periodieke VNS-stimulatie na afloop van de chirurgie, en zijn aanwezig op bezoeken voor het opwaarts titreren van VNS over een periode van 3 maanden. Patiënten in de controlegroep hebben eveneens geplande bezoeken met dezelfde frequentie als de titratiebezoeken die zijn gepland voor patiënten in de behandelingsgroep.

Gegevens voor veiligheid- en werkzaamheidsbeoordelingen worden voor beide studiegroepen verzameld op 4 weken na randomisatie, elke 3 maanden gedurende de eerste 12 maanden en vervolgens elke 4 maanden.

De werkzaamheid wordt bepaald door de tijd tot het eerste voorval van cardiovasculaire mortaliteit of ziekenhuisopname vanwege hartfalen na randomisatie. De veiligheid van het hulpmiddel wordt bepaald door het voorvalvrije percentage van alle systeem- en implantatiegerelateerde ernstige bijwerkingen tijdens de 90 dagen durende periode na randomisatie. Er wordt een tussentijdse evaluatie van symptomatische verbetering gemaakt die mogelijk wordt gebruikt om een vroegtijdige indiening bij de betreffende overheidsinstantie te ondersteunen

## Onderzoeksproduct en/of interventie

De elektrode van het VITARIA-systeem wordt in de rechter cervicale nervus vagus geïmplanteerd. Nadat de elektrode en IPG met elkaar zijn verbonden, voert het chirurgische/cardiovasculaire team standaard diagnostische testen uit om een correcte implantatie te garanderen. Ingeval de rechter cervicale implantatie niet kan worden uitgevoerd, wordt het systeem niet geïmplanteerd, maar wordt de patiënt verder opgevolgd op basis van de >intention to treat> opzet van de studie. VNS-stimulatie wordt geactiveerd na voltooiing van de implantatie, voordat de patiënt de procedurekamer verlaat. VNS-stimulatie wordt geactiveerd met behulp van de volgende stimulatieparameters: outputstroom = 0,25 mA; frequentie = 5 Hz; pulsduur = 130 µs; bedrijfscyclus = 14 seconden aan, 66 seconden uit

## Inschatting van belasting en risico

Bezoekschema: patiënten hebben een aanzienlijk aantal titratiebezoeken nodig om het juiste behandelingsniveau van het apparaat te bereiken. Het protocol laat ruimte voor maximaal 9 titratiebezoeken in een periode van 3 maanden (wekelijkse bezoeken de eerste 6 weken en tweewekelijks de volgende 6 weken).

Risico's:

De meest gemelde bijwerkingen van VITARIA zijn stemverandering, pijn, paresthesie, dyspnoe, faryngitis en toegenomen hoest.

Andere mogelijke risico's zijn:

-Gerelateerde operatie; hematoom, infectie, pijn, stemverandering (heesheid).

Stimulatie-gerelateerd: dyspepsie (indigestie), dysfagie (slikproblemen), kortademigheid (kortademigheid), toegenomen hoesten, laryngismus (keel, strottenhoofdcrampen), pijn, paresthesie (prikken van de huid), faryngitis (ontsteking van de keelholte, keel), verzadiging (verminderde eetlust), gevoel van stimulatie, stemverandering (heesheid).

## Contactpersonen

### Publiek

LivaNova USA

Cyberonics Blvd 100  
Houston TX 77058  
NL

### Wetenschappelijk

LivaNova USA

Cyberonics Blvd 100  
Houston TX 77058  
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)

4. Momenteel in sinusritme ( extrasystoles zijn toegestaan; CRT of CRT-D patiënten die tenminste de laatste 6 maanden CRT hebben gekregen en ICD, pacemaker patiënten mogen geïnccludeerd worden in de studie; paroxysmal en persistent atrium fibrilleren zijn toegestaan indien de patient sinus rhythm heeft. 5. Ontvangt gedurende minimaal 4 weken richtlijn gerichte medische therapie 6. Stabiel symptomatisch NYHA III; of II met een HF-hospitalisatie in de voorafgaande 12 maanden 7. Linkerventrikel ejectiefractie (LVEF)  $\leq 35\%$  (geverifieerd door centraal lab) en linkerventrikel eind-diastolische diameter (LVEDD)  $< 8.0$  cm 8. f NT-proBNP  $> 800$  pg / ml als bepaald door het Core laboratorium , zo lang de patient geen signalen of symptomen van atrium fibrilleren geven gedurende de 3 dagen na het NT-proBNP. 10. 6 Minute Walk Test (6MWT) tussen 150 en 450 meter bij de start van de studie. 11. Non-diabetici or Diabetici met HbA1c van de afgelopen 60 dagen en een meest recente bepaling  $\leq 8.0$  "checkbox", "à

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

1. Refractaire symptomatische hypotensie (SBP  $< 80$  mmHg) 2. Pacemaker therapie die unilaterale ventriculaire pacing geeft met een rechts ventriculaire lead voor een complete AV block. 3. Momenteel geïmplanteerd met VNS, BAT of VAD 4. - Aanhoudende atriale fibrillatie of ablatie door atriale fibrillatie in de afgelopen 3 maanden 5. Binnen de laatste 6 weken: - Pacemaker- of ICD-implantaat - Cardiovasculaire ziekenhuisopname (inclusief TIA en syncope) - Bovenbuik of Gastrointestinale bloeding 6. In de komende 3 maanden: -b. verwachte Cardiovasculaire procedure (bijvoorbeeld ablatie voor atriale fibrillatie, PCI, CABG, klepvervanging of -reparatie of aorta-operatie) of electieve cardiovasculaire hospitalisatie Verwachte kandidaat voor implantatie van pacemaker, ICD, CRT, VNS of BAT, cardiale of andere orgaantransplantatie of VAD 7. Hartfalen van niet ischemische oorsprong gedurende minder dan 6 maanden, of als gevolg van congenitale hartaandoeningen, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie of infiltratieve

cardiomyopathie (bijvoorbeeld amyloïdose, sarcoïdose). Binnen 12 maanden een geplande of te verwachten implantatie van een kunst of donor har, of een VAD 8. Moderate of ernstige aortic klep of mitral klep stenosis; moderate of ernstige aortic klep insufficiency or ernstige mitral klep insufficiency 10. Chronische (permanente) atriale fibrillatie<sup>11</sup>. Huidige behandeling met intraveneuze inotropen<sup>12</sup>. Diabetici met secundaire autonome insufficiëntie.<sup>14</sup>. Bekende stenose van de carotis > 50% vernouwing<sup>19</sup>. Primaire longaandoening zoals astma, beperkende of obstructieve longziekte die volgens de clinici een looptest beperkt tot minder dan 6 minuten of een loopafstand van 6 minuten, geschiedenis van ernstige COPD (bijv. FEV1 <1,5 L) of overdag zuurstofafhankelijkheid.L) or daytime oxygen depende

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Type:            | Interventie onderzoek   |
| Onderzoeksmodel: | Parallel                |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd          |
| Blindering:      | Open / niet geblindeerd |

**Doel:** Behandeling / therapie

### Deelname

|                       |                      |
|-----------------------|----------------------|
| Nederland             |                      |
| Status:               | Zal niet starten     |
| Aantal proefpersonen: | 10                   |
| Type:                 | Verwachte startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                                                                      |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Generieke naam: | VITARIA systeem VITARIA Puls Generator (Model 7103);VITARIA Lijnen (Model 7304);en VITARIA Programme |
| Registratie:    | Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek                                              |

## Ethische beoordeling

|                 |            |
|-----------------|------------|
| Goedgekeurd WMO |            |
| Datum:          | 06-02-2019 |

|                     |                                                     |
|---------------------|-----------------------------------------------------|
| Soort:              | Eerste indiening                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 11-04-2019                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 10-07-2019                                          |
| 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             |
|----------|----------------|
| CCMO     | NL66852.041.18 |