

Prospectieve, niet-gerandomiseerde pilot studie om veiligheid en werkzaamheid van een nieuwe Atrial Flow Regulator te beoordelen in patiënten met pulmonale hypertensie

Gepubliceerd: 08-08-2019 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

Het primaire doel van de studie is om de veiligheid en werkzaamheid van de Occlutech® AFR te evalueren door de incidentie van het aantal SADE's in de 3 maanden na de implantatie te beoordelen. Secundaire doelstellingen hebben betrekking op...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Longvaataandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49991

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AFR-PROPHETstudie

Aandoening

- Longvaataandoeningen

Synoniemen aandoening

hoge bloeddruk in de longen, Pulmonale hypertensie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Occlutech International AB

Overige ondersteuning: Occlutech International AB

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Atriale Flow Regulator, NYHA klasse ≥ 3 , Pulmonale hypertensie, Rechter hartfalen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire veiligheidseindpunt van het onderzoek zal 3 maanden na implantatie worden beoordeeld en wordt gedefinieerd als het aantal ernstige ongewenste voorvallen van het hulpmiddel (SADE).

Secundaire uitkomstmaten

De volgende secundaire veiligheidsvariabelen worden verzameld binnen de 12 maanden na implantatie en gebruikt om de veiligheid van het Occlutech® AFR te beoordelen:

- Aantal SAE's;
- Aantal (S)ADE's

De volgende secundaire werkzaamheidsvariabelen zullen worden beoordeeld door de waarden te vergelijken met baseline gegevens en uitgedrukt als absolute en procentuele veranderingen:

Mechanische prestaties

Beoordelingen door middel van color-doppler echocardiografie en angiografie/fluoroscopie:

- Plaatsing van hulpmiddel in situ [zoals beoordeeld door de onderzoeker];

- Bewijs rechts-links doorgang door de AFR [zoals beoordeeld door de onderzoeker];

Klinische prestaties:

- NYHA-status [Classificatie door onderzoeker];
- Transcutane zuurstofsaturatie [%];
- Aantal syncope voorvallen;
- Dosering van diuretica;
- Dosering van PH-gerelateerde medicatie.

Functionele variabelen (ECHO, 6MWT, CPX)

- Verhouding van de grootte van de rechterkamer tot de grootte van de linker hartkamer [mm/mm];
- Grootte van de linker ventrikel in diastole (cm²);
- 6-Minuten-looptest [m];
- VO₂max [ml O₂ / min];
- Transcutane saturatie bij max.

Laboratoriumvariabelen

- NT-Pro-BNP [pg/ml];
- Creatinine [μmol/l];
- CholinEsterase [kU/l].

Hemodynamische variabelen

- Rechter atriumdruk (mmHg);

- Rechter atriale druk -naar linker atriale drukgradiënt;
- Hartindex [(l/min)/m²]

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met ernstige pulmonale hypertensie (PH) ontwikkelen vernauwing en afname van het pulmonaire vaatstelsel. De rechterkant van het hart moet het volledige hartminuutvolume (cardiale output) door dit vernauwde vaatstelsel pompen waar tevens een hoge bloeddruk en een verhoogde pulmonale vasculaire weerstand heerst. In een gecompenseerde toestand kan het hart de werkbelasting verhogen. Echter, in de loop van de tijd kan het hart decompenseren. Dit leidt tot een verhoogde druk in het rechter atrium. Doordat de omvang van de rechter harthelft toeneemt, ontwikkelt zich in veel gevallen een tricuspidalisinsufficiëntie en uiteindelijk ook rechterhartfalen, gecombineerd met een verminderde cardiale output en verminderde vulling en output van de linkerzijde van het hart. De meeste patiënten overlijden door een combinatie van rechterhartfalen, met lage cardiale output van de linkerkant.

Patiënten met PH lijden aan verminderde inspanningscapaciteit en kunnen uiteindelijk tekenen van verminderde cardiale output en lage bloeddruk ontwikkelen als gevolg van rechterhartfalen. Periodes van acute toename van pulmonale vasculaire druk met acute afname van de cardiale output kunnen leiden tot flauwvallen. Uiteindelijk overlijden deze patiënten aan een geblokkeerde of significant verminderde bloedstroom door het pulmonale vasculaire stelsel en/of aritmieën vanwege onvoldoende coronaire perfusie.

Door middel van een atriale flow regulator (AFR) wordt een kunstmatige verbinding via het interstitionele septum tot stand gebracht waardoor bloed door stroomt wanneer het bloedvolume aan de rechterzijde te hoog is. Dit zou de druk in de juiste hartzijde verminderen en de klinisch belangrijke rechter hart congestie verminderen. Verder krijgt de linkerzijde van het hart extra bloedvolume, waardoor het slagvolume, de cardiale output, de bloeddruk en orgaanperfusie toenemen. Waarschijnlijk treedt acuut flauwvallen en acute rechterhart decompensatie en sterfte minder op.

De gebruikelijke behandeling voor patiënten met ernstige pulmonale hypertensie, welke ondertussen zeer goed is beschreven in internationaal aanvaarde en gepubliceerde richtlijnen, is een behandeling met een verschillende soorten medicatie, waaronder anticoagulantia, diuretica, digitalis preparaten, zuurstof, vasodilatoren, calciumantagonisten, prostacyclines en prostacycline-analogen, endotheline-receptor antagonist en fosfodiësterase remmers. Desalniettemin hebben deze ernstig zieke patiënten gewoonlijk een slechte prognose resulterend in rechterhartfalen en de dood. Als patiënten een

NYHA-stadium III of hoger bereiken, is longtransplantatie de enige optie voor deze patiënten. Momenteel wordt patiënten vaak een atriale ballonseptostomie (ABS) aangeboden.

Het voordeel van ABS is de toename in cardiale output als gevolg van het extra bloedvolume door het aanbrengen van een doorgang tussen de rechter en linker boezem. Dit ontlast de rechter ventrikel en het gehele veneuze systeem, met vermindering van de klinische symptomen. De algehele overleving van patiënten die dergelijke behandeling hebben ondergaan neemt toe. Daarom wordt deze procedure gebruikt om de tijd te 'overbruggen' totdat feitelijke longtransplantatie plaatsvindt.

Het nadeel van een ABS is dat de kunstmatige doorgang mogelijk te groot is, waardoor gevaarlijke desaturatie en potentiële dood kan optreden. Ook kan de doorgang op korte termijn dichtgroeien door hartcellen, waardoor een nieuwe interventie nodig is, met extra risico belasting voor de patiënt.

De AFR is bedoeld om zowel een juiste diameter van de kunstmatige doorgang te realiseren en dicht groeien ervan te voorkomen. Atriale flow regulatoren zijn volgens de meest recente internationale richtlijnen van de American Heart Association geschikt geacht voor behandeling van een bepaalde groep patiënten met pulmonale hypertensie.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van de studie is om de veiligheid en werkzaamheid van de Occlutech® AFR te evalueren door de incidentie van het aantal SADE's in de 3 maanden na de implantatie te beoordelen.

Secundaire doelstellingen hebben betrekking op veiligheid en werkzaamheid:

- Evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van de Occlutech® AFR door de incidentie van het aantal SADE's tussen 3-12 maanden na implantatie te beoordelen;
- Evaluatie van de verbetering in rechter hartfalen in 3, 6 en 12 maanden na de implantatie;
- Evaluatie van de verbetering van het aantal syncopale voorvallen als gevolg van pulmonale hypertensie in de 3 maanden, 6 en 12 maanden na de implantatie.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve, niet-gerandomiseerde pilotstudie om de veiligheid en werkzaamheid van een nieuwe Atrial Flow Regulator (AFR) bij patiënten met pulmonale hypertensie te beoordelen in een fase-2-ontwerp.

Patiënten zullen worden gescreend binnen één week voor de implantatie van de Occlutech® AFR. Patiënten die in aanmerking komen en die het informed consent-formulier hebben ondertekend, ondergaan ABS gevolgd door implantatie van de Occlutech® AFR volgens standaard klinische procedures. Opvolgingsperiode na implantatie zal bestaan uit 6 bezoeken in een periode van 360 dagen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten ondergaan een ABS gevolgd door implantatie van de Occlutech® AFR volgens de standaard klinische procedures. Op de dag van implantatie zal er een katheterisatie plaatsvinden, die de definitie van de PH en de AFR-implantatieprocedure verschaft. De katheterisatie zal na 3 maanden worden herhaald om de gewijzigde hemodynamica inclusief fluoroscopie te evalueren en om de positie van de Occlutech® AFR te beoordelen. Deze FU van 3 maanden is algemeen gangbaar in de EU en de VS en valt, samen met de stralingsbelasting, binnen de momenteel geaccepteerde standaardzorg. Katheterisatie zal worden uitgevoerd volgens een studie-specifiek katheterisatieprotocol. Tijdens de duur van de studie wordt bloed verzameld voor laboratoriumanalyse (tijdens screening, V0, V2-V6), ECG's en transthoracale echocardiografie uitgevoerd (tijdens screening en V1-V6) en ondergaat de patiënt de >6-minutes Walking test> en de >Cardiorespiratory Test met longfunctie>(tijdens screening en V3-V6).

Inschatting van belasting en risico

Patiënten met PH wordt standaard BAS aangeboden. Het voordeel van de BAS is de toename in cardiale output als gevolg van het extra bloedvolume dat wordt geboden door de rechts-naar-links-doorgang die wordt gecreëerd. Aan de andere zijde van het hart belast dit de rechter ventrikel en het gehele veneuze systeem, met vermindering van de klinische symptomen. De overleving van dergelijke behandelde patiënten is toegenomen, en deze procedure wordt gebruikt om de tijd te 'overbruggen' totdat feitelijke longtransplantatie plaatsvindt.

Potentiële risico's met betrekking tot het beoogde gebruik en voorzienbaar verkeerd gebruik van de Occlutech® AFR worden voortdurend geïdentificeerd en waar mogelijk beperkt. Verwachte potentiële risico's van de Occlutech® AFR worden geassocieerd met:

- Besmetting van de AFR;
- Vat- of onbedoelde en overmatige hartperforatie;
- Gebruik van een te grote of te kleine AFR;
- Complicaties van transseptale punctie;
- Verkeerde selectie van de maat van de dilatatieballon;
- Verkeerd gebruik van het afleversysteem;
- Het ontwerp van het apparaat is niet geschikt voor de morfologie van de septumpunctie;
- Gebruik van verkeerde/ incompatibele schede (systeem);
- Gebruik van niet-compatibele duwers: de grootte van de duwer is groter of kleiner dan zou moeten zijn;
- Verkeerde plaatsing van de AFR.

Er zijn maatregelen genomen om de kans op onaanvaardbare en acceptabele risico's te verkleinen. Waar mogelijk werd prioriteit gegeven aan het beperken van het risico door middel van wijzigingen van het ontwerp en wanneer dit niet haalbaar was, door beschermende maatregelen op te nemen in het medische

hulpmiddel zelf of in het productieproces. Risico's als gevolg van menselijke factoren die niet vooraf konden worden voorkomen, zoals fouten in het implantaat of de explantatie procedures, zullen worden beperkt door duidelijke waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen op te nemen in de literatuur en verpakking van de AFR en door implantatie te laten uitvoeren door ervaren en geschoolde interventie cardiologen.

Zoals bij elk nieuw medisch hulpmiddel is het mogelijk dat er onbekende risico's zijn die pas duidelijk worden naarmate er meer ervaring wordt opgedaan met het hulpmiddel. De veiligheid van de patiënten is van het allergrootste belang en zal te allen tijde door het onderzoek worden gevolgd.

Het is mogelijk dat het onderzoek aantoont dat de Occlutech® AFR niet geschikt is voor het beoogde gebruik. In dat geval zullen toekomstige patiënten niet de Occlutech® AFR geïmplanteerd krijgen en wordt de verkregen informatie gebruikt om alternatieven te ontwikkelen. Patiënten in deze studie hebben mogelijk nog steeds baat gehad bij hun deelname vanwege een uitgebreide follow-up en een positief altruïstisch gevoel.

Patiënten zullen op regelmatige basis worden gevraagd om bezoeken aan het ziekenhuis te brengen. Het is mogelijk dat dit ongemak veroorzaakt. Patiënten zullen eraan herinnerd worden dat de informatie die zij verstrekken vertrouwelijk is, dat ze zal worden gebruikt om de zorg die zij en medepatiënten krijgen te verbeteren en dat hun deelname vrijwillig is.

De nadelen van een BAS behandeling zijn:

- kunstmatige shunt kan te groot zijn;
- kan op korte termijn occluderen;
- kan resulteren in herhaalde BAS procedure;
- antistolling met warfarine en analogen wordt levenslang aanbevolen.

Het voordelen van de AFR zijn:

- het veiligstellen van de BAS om open te blijven;
- voorkomen van overmatige en systemische desaturatie van BAS;
- plasmatische antistolling is niet nodig; trombocytenremming dient gedurende 6 maanden plaats te vinden;
- de mogelijkheid om de grootte van de beoogde rechts-naar-links doorgang te plannen creëert extra veiligheid in deze specifieke interventie en in de zorg van de patiënt in het algemeen;
- de verwachte afwezigheid van bovengenoemde complicaties bij deze ernstig zieke en onstabiele patiënt zal waarschijnlijk resulteren in minder morbiditeit en mortaliteit.

Kortom, de voordelen van de AFR wegen zwaarder dan de procedurele en hulpmiddel gerelateerde risico's.

Contactpersonen

Publiek

Occlutech International AB

La Cours gata 2
Helsingborg 25231
SE

Wetenschappelijk

Occlutech International AB

La Cours gata 2
Helsingborg 25231
SE

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)

- Elke patiënt moet voldoen aan ALLE van de volgende criteria en details:
1. Leeftijd is 18 jaar of ouder/ 6 jaar of ouder (fase 1/ fase 2);
 2. Patiënt heeft toegestemd om deel te nemen;
 3. De patiënt of zijn/ haar wettelijke vertegenwoordiger begrijpt en spreekt vloeiend de taal waarin de studie wordt uitgevoerd. Indien de patiënt een andere taal spreekt dan moet een zin-tot-zin vertaling voor eenduidig begrip worden verstrekt.
 4. Schriftelijke toestemming getekend door de patiënt of zijn/ haar wettelijke

vertegenwoordiger voor deelname aan de studie;

5. Patiënt stemt in om zich te houden aan het follow-up bezoekschema;

6. Patiënt heeft een succesvolle atriale ballon septostomie gehad en is in een stabiele hemodynamische toestand, vastgesteld door de onderzoeker;

7. Er zijn geen conventionele behandelopties meer voor de patient, volgens de European Society of Cardiology en American Heart Association richtlijnen;

8. SpO₂ $\geq$ 86 % (pulsoxymetrische meting); Bovendien, moet de patiënt voldoen aan ALLE criteria en details van DAN WEL de *Syncope*(Group-A-PH) OF *RV-Falen*(groep B-PH)9. *Syncope* (Groep-A-PH)

9.1. Syncope vanwege acute PH episodes (zoals gedefinieerd door uitsluiting van andere oorzaken)

9.2. Andere oorzaken van syncope moeten actief zijn uitgesloten

9.3. Syncope (black-out) of pre-syncope (episodische duizeligheid) >2 keer in de laatste 3 maanden

9.4. PH (gedefinieerd als gemiddelde pulmonale arteriële druk > 25 mmHg, of pulmonale vasculaire weerstand van > 3 Wood Units) moet aanwezig zijn, RV-falen is echter geen voorwaarde.10. *RV-Falen* (Groep B-PH)

10.1. Chronische en klinisch ernstig rechter hartfalen

10.1.1. NYHA klasse III of erger

10.1.1.1. 6 min lopen < 320 m

10.1.1.2. Tekenen van veneuze congestie (gezwollen aders, oedeem, ascites, etc)

10.1.1.3. Symptomatische ziekte resulterend in één of meer PH-gerelateerde ziekenhuisopnames in de afgelopen 12 maanden. Ziekenhuisopnamen uitsluitend met het oog op het uitvoeren van diagnostische procedures tellen niet mee.

10.2. Ernstige pulmonale hypertensie zoals blijkt uit echocardiografie

Echocardiografie:

10.2.1. RV groter dan LV;

10.2.2. RA groter dan LA;

10.2.3. Atriale septum puilt uit in linker atrium

10.2.4. Ventrriculaire septum puilt uit in linker ventrikel

10.2.5. Afgenomen TAPSE (onder leeftijd-gerelateerde normale gemiddelde waarde)

10.3. Ernstige pulmonale hypertensie zoals blijkt uit CATH

CATH-data:

10.3.1. Gemiddelde RA druk (RAP) ≥ 10 mmHg e ≤ 20 mmHg;

10.3.2. Gemiddelde LA druk (LAP) ≤ 15 mmHg

10.3.3. Gemiddelde RAP $>$ gemiddelde LAP;

10.3.4. Gemiddelde pulmonale arteriële druk >25 mm Hg

10.3.5. Door middel van echocardiografie aangetoonde, intacte rechts naar links doorgang (shunt) na atriale ballon septostomie en vóór implantatie van de AFR
unt of kontras

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een patiënt kan niet deelnemen aan deze studie als een of meer van de volgende criteria aanwezig zijn, zoals beoordeeld aan de hand van de medische geschiedenis, laboratoriumtesten of andere testen, indien van toepassing:

Processen die medisch interfereren met invasieve implantatie van het hulpmiddel

1. Lokale of gegeneraliseerde sepsis of andere acute infectie(s);
 2. Trombofiele stollingsstoornis;
 3. Allergie voor nikkel en/of titanium en/of materialen gebaseerd op nikkel/titanium;
 4. Allergie voor anti-trombocyten, -stolling, of -trombotische therapie
 5. Intolerantie voor contrastmiddelen;
 6. Deelname aan andere klinische studies minder dan 30 dagen voor de geplande AFR implantatie;
 7. Zwangerschap - (vastgesteld in patiënten in de vruchtbare leeftijd door middel van een urine dipstick);
 8. Elke intracardiale interventie in de afgelopen 30 dagen;
 9. Atriale septum met een dikte van > 12 mm
- Processen die de veilige interventie, zoals gepland, technisch zouden verstoren
1. Afgesloten toegang tot de inferior vena cava;
 2. Aanwezigheid van een eerdere ASD/PFO hechting (closure device)
 3. Intracardiale thrombus
- Of enige andere omstandigheid die, naar de mening van de onderzoeker, de implantatie zou kunnen verstoren, nadelig zou kunnen zijn voor het welzijn van de patiënt of zou kunnen interfereren met de uitvoering en de follow-up binnen het onderzoek in het algemeen.

t.

The AFR

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 6

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Atriale Flow Regulator

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-08-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-05-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-12-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-03-2022

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

ClinicalTrials.gov
CCMO

ID

NCT03022851
NL67794.042.19

Resultaten

Einddatum onderzoek: 11-05-2022

Samenvatting resultaten

Trial never started