

iCLAS* voor aanhoudende atriumfibrilatie

Gepubliceerd: 19-05-2020 Laatste bijgewerkt: 14-03-2025

Klinisch onderzoek om de veiligheid en werkzaamheid te evalueren van het Adagio AF cryoablatie-systeem (iCLAS*) bij de ablatiebehandeling van symptomatische, aanhoudende atriumfibrillatie (PsAF, Persistent Atrial Fibrillation). De gegevens zullen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Hartritmestoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56448

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

iCLAS

Aandoening

- Hartritmestoornissen

Synoniemen aandoening

atriale fibrillatie; hartritme stoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Manufacturer

Overige ondersteuning: industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: atrium fibrilleren, Cryoablatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt voor veiligheid is een analyse van het percentage proefpersonen dat geen ernstige bijwerkingen (MAE*s, major adverse events) ondervindt gerelateerd aan het apparaat/de procedure als gevolg van de cryoablatie-procedure. Onder MAE*s wordt verstaan:

- Dood
 - Hartinfarct
 - Hartperforatie/pericardiale tamponade
 - Herseninfarct of systemische embolie
 - Ernstig bloeding die een transfusie of bloedproducten vereist
 - Schade aan de mitralisklep of tricuspidalisklep
 - Symptomatische longaderstenose
 - Ernstige ($\geq 70\%$) longaderstenose
 - Permanent letsel aan de middenrifzenuw
 - Complicaties op locatie die farmacologische of chirurgische interventie vereisen
 - Atrio-oesofageale fistel
 - Pericarditis
 - Hartblok waardoor een permanente pacemaker moet worden geplaatst
 - Vagale-zenuwletsel met GI-dysmotiliteit
 - Andere ernstige nadelige gevolgen (SADE*s, Serious Adverse Device Effects)
- met betrekking tot het apparaat, waaronder TIA*s, beoordeeld door een

onafhankelijk commissie voor klinische gebeurtenissen (CEC, Clinical Events Committee) als *waarschijnlijk of absoluut gerelateerd* aan het Adagio-systeem. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid is een analyse van het percentage proefpersonen dat een enkele cryoablatie krijgt en geen gedocumenteerde ritmestoornis van het linkeratrium (AF/AFL/AT) vertonen die langer dan 30 seconden duurt na de blinde periode (3 maanden plus 14 dagen post-index ablatie) met gebruikmaking van een continu 24-uurs ECG-opname (Holter monitor). Het primaire effectiviteitseindpunt zal worden gebaseerd op de interpretatie van een centraal laboratorium.

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheid

- Opname en analyse van alle geïdentificeerde serieuze bijwerkingen (SAE*s, Serious Adverse Events) en ernstige nadelige gevolgen met betrekking tot het apparaat (SADE*s) gedurende een post-procedure van 12 maanden. De voorvallen worden beoordeeld door het CEC op ernst en relatie tot het Adagio-systeem. De voorvallen worden op basis van tijd tot de gebeurtenis als volgt onderverdeeld:
 - o Vroeg optredend (procedure tot 7 dagen post-ablatie)
 - o Rond de procedure (> 7 dagen tot 30 dagen post-ablatie)
 - o Laat optredend (> 30 dagen post-ablatie)

Procedureel eindpunt (acute werkzaamheid)

- Analyse van het percentage proefpersonen met acuut procedureel (ablatie) succes gedefinieerd als:
 - o Documentatie van PVI na 20 minuten volgend op de laatste ablatie van elke ader

- PVI-documentatie met gebruikmaking van een ingangsblok (uitgangsblok optioneel) met passende stimulatie-manoeuvres; of
- Documentatie met gebruikmaking van 3D EAM-spanning inventarisatie.
- Adenosine of isoproterenol kan naar goeddunken van de onderzoeker worden gebruikt en is niet verplicht volgens het protocol.
- o Documentatie van posterieure wandisolatie (PWI)
- PWI-documentatie met gebruikmaking van passende stimulatie-manoeuvres; of
- Documentatie met gebruikmaking van 3D EAM-spanning inventarisatie
- o Documentatie van BDB van de CTI
- BDB-documentatie met gebruikmaking van stimulatie-manoeuvres

Klinisch eindpunt (chronische werkzaamheid)

- Een sub-analyse met betrekking tot:
 - o Afwezigheid van AF zonder anti-aritmische geneesmiddelen (AAD*s, Anti-Arrhythmic Drugs)
 - o Afwezigheid van AF met eerder gefaalde AAD*s
 - o Afwezigheid van AF/AFL/AT zonder AAD*s
 - o Afwezigheid van AF/AFL/AT met eerder gefaalde AAD*s
 - o Afwezigheid van AF met één herhaalde ablatie volgend op de blanco periode
 - o Afwezigheid van AF/AFL/AT met één herhaalde ablatie volgend op de blanco periode
 - o Afwezigheid van gedocumenteerd bewijs van cavo-tricuspid atriumflutter

Beschrijvende statistieken voor procedurele resultaten

- Procedure fluoroscopie tijd
- Ablatie tijd tot voltooiing PVI

- Ablatie tijd voor elke PWI-ablatie
- Ablatie tijd voor rechter atrium ablatie
- Totale tijd procedure
- Heraansluiting van PV*s volgend op de 20 minuten wachtperiode voor PVI
- Aantal proefpersonen waarbij adenosine en/of isoproterenol werd gebruikt in de PVI-bevestiging
- Aantal DCCV tijdens de blanco periode
- Opname van het gebruik van AAD*s in de vervolgperiode buiten een blinde periode van 90 dagen
- Vergelijkende analyse van door patiënten gemelde resultaten bij aanvang en tijdens vervolgspraken (AFEQT)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Atriale fibrillatie (AF) blijft de meest algemeen behandelde aanhoudende aritmie bij ongeveer 1% tot 2% van de algemene bevolking wereldwijd. Het is een groot probleem voor de volksgezondheid in de Verenigde Staten en in 2001 zou het naar schatting 2,3 miljoen Amerikanen treffen.

Tegen het jaar 2050 kan dit 12 miljoen bedragen. Voor leeftijd aangepaste bevolkingstrendprojecten 17,9 miljoen mensen in de Europese Unie hebben AF tegen 2060. AF wordt geassocieerd met een vijfvoudig risico op een beroerte, een drievoudige incidentie van congestief hartfalen en hogere mortaliteit. Verschillende factoren zijn geassocieerd met een verhoogd risico op AF. De prevalentie van AF neemt toe met de leeftijd en treft acht tot tien procent van de patiënten ouder dan 80 jaar. AF komt ook vaker voor bij mannen. Gegevens uit de Framingham Heart Study suggereren dat mannen 1,5 keer meer kans hebben om AF te ontwikkelen dan vrouwen na controle op leeftijd en comorbiditeit. Obesitas verhoogt het risico op het ontwikkelen van AF. Gegevens van community-gebaseerde cohorten suggereren dat zwaarlijvige personen een 1,5 tot 2,3 groter risico lopen op het ontwikkelen van AF.

Bovendien verhoogt obesitas de kans dat AF zal evolueren van paroxysmaal naar permanent AF. Bijkomende factoren die in verband zijn gebracht met een verhoogd

risico op AF zijn roken, hypertensie, hyperthyreoïdie, obstructieve slaapapneu, diabetes, hartinfarct, hartfalen en hartchirurgie.

Atriale fibrillatie wordt momenteel geclassificeerd aan de hand van de duur van de episode die is gedocumenteerd door ECG's, hartritmestroken, lusrecorders of intracardiale elektrogrammonitoring. De volgende definities worden gebruikt voor AF-classificatie:

Paroxismale AF Gedefinieerd als AF dat spontaan of met interventie binnen 7 dagen na aanvang eindigt.

Persistente AF Gedefinieerd als continue AF die langer dan 7 dagen aanhoudt.

Langdurige blijvende AF Gedefinieerd als continue AF met een duur van meer dan 12 maanden.

Permanente AF Permanente AF wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van AF die wordt geaccepteerd door de patiënt en de arts en waarvoor geen verdere pogingen worden gedaan om het sinusritme te herstellen of te handhaven. De term permanente AF vertegenwoordigt een therapeutische houding van de kant van de patiënt en de arts in plaats van een inherent pathofysiologisch kenmerk van AF. De term permanente AF mag niet worden gebruikt in de context van een strategie voor ritmecontrole met antiaritmische medicamenteuze therapie of AF-ablatie.

Het normale geleidingspad van het hart (sinusritme) begint meestal in het rechter atrium en verloopt in een enkele, geordende golf front met snelheden van 60 tot 100 slagen per minuut. Atriale fibrillatie verstoort het normale ritme door meerdere golf fronten te creëren vanuit een snelle ventriculaire respons die leidt tot een onregelmatige puls en een verminderde cardiale output gerelateerd aan deze ongecoördineerde contracties. Het poolen van bloed in gebieden van de atria (d.w.z. atriaal anhangsel) kan stolsels vormen en leiden tot trombo-embolische voorvallen zoals beroerte en voorbijgaande ischemische aanvallen (TIA's).

Atriale fibrillatie wordt gekenmerkt door een chaotische samentrekking van het atrium waarin een opname van een elektrocardiogram (ECG) nodig is om de aritmie te diagnosticeren. Elke aritmie die de ECG-kenmerken van AF heeft en voldoende lang duurt om een 12-afleidingen-ECG op te nemen, of minimaal 30 seconden op een ritmestroom, moet als een AF-aflevering worden beschouwd. De diagnose vereist een ECG of ritmestroom die aantoonde: (1) Onregelmatige RR intervallen (bij afwezigheid van volledig AV-blok), (2) geen afzonderlijke P-golven op het oppervlakte-ECG en (3) een atriale cyclustijd (indien zichtbaar) die gewoonlijk variabel is en minder dan 200 milliseconden. Gedurende vele jaren concurreerden drie grote denkrichtingen om het mechanisme (de mechanismen) van AF te verklaren: meerdere willekeurige propagerende golfjes, elektrische focale ontladingen en gelokaliseerde reentrante activiteit met fibrillerende geleiding. Er is aanzienlijke vooruitgang geboekt bij het definiëren van de mechanismen voor initiatie en bestendiging van AF. Een van de belangrijkste doorbraken was de erkenning dat AF bij een subset van patiënten werd geactiveerd door een snel schietende focus en kon worden 'gezezen' met een gelokaliseerde katheterablatieprocedure. Deze opmerkelijke observatie zorgde ervoor dat de EP-gemeenschap haar aandacht opnieuw richtte op de longaders (PV's) en de achterwand van het linker atrium (LA), evenals de autonome innervatie in die

regio. Het versterkte ook het concept dat de ontwikkeling van AF "trigger" vereist en een anatomisch of functioneel substraat dat in staat is zowel AF te initiëren als te bestendigen.

Het beheer van AF omvat snelheidscontrole, ritmecontrole met antiaritmica (AAD's) en meer recentelijk katheterablatie. De expertconsensus van HRS / EHRA / ECAS / APHRS / SOLACE 2017 heeft verklaard: *De rol van katheterablatie als eerstelijnsbehandeling, voorafgaand aan een proef met een Klasse I of III antiaritmisch middel, is een geschikte indicatie *. De meest gebruikte katheterablatiebenaderingen om AF te behandelen zijn longaderisolatie (PVI) en longaderantrumisolatie (PVAI). Isolatie van de longaders kan ook worden bereikt door middel van omtrekablatie met een groot oppervlak (WACA). Als de longaders het doelwit zijn, moet volledige elektrische isolatie het gewenste eindpunt zijn.

Doel van het onderzoek

Klinisch onderzoek om de veiligheid en werkzaamheid te evalueren van het Adagio AF cryoablatie-systeem (iCLAS*) bij de ablatiebehandeling van symptomatische, aanhoudende atriumfibrillatie (PsAF, Persistent Atrial Fibrillation). De gegevens zullen worden gebruikt ter ondersteuning van een pre-market aanvraag (PMA, Pre-Market Application)

Onderzoeksopzet

Een prospectief, enkelvoudig, multi-center, open-label, gecontroleerd, pre-market, klinisch onderzoek ontworpen voor het leveren van gegevens ten aanzien van de veiligheid en werkzaamheid met betrekking tot het gebruik van het Adagio-systeem voor de behandeling van PsAF. Voor het doel van dit onderzoek wordt PsAF gedefinieerd als:

- Voortdurende AF die meer dan 7 dagen en ≤ 12 maanden aanhoudt.

Ingeschreven proefpersonen zullen worden behandeld (ablatie) met het Adagio-systeem. De behandeling omvat de isolatie van alle toegankelijke longaders (PVI, Pulmonary Vein Isolation), isolatie van de linker posterieure atriumwand (PWI, Posterior Wall Isolation) en een rechter cavo-tricuspid atriumlijn voor bidirectionele blokkade.

Gegevens worden verzameld tijdens de procedure, bij beëindiging en elke 1, 3, 6 en 12 maanden om de veiligheid en werkzaamheid van het apparaat te beoordelen. Testen op herhaling van ritmestoornissen van het atrium omvatten 12-lead ECG's en een continue 24-uur ECG-opname bij 3, 6 en 12 maanden na de ablatie. Symptoom-activerende ritmemonitoring vindt plaats tijdens de volledige post-ablatie periode.

Een subgroep van veertig (40) proefpersonen wordt willekeurig geselecteerd en voor toestemming gevraagd voor een subonderzoek gedurende welke het bewijs van discrete laesies in de longader (PV) worden geëvalueerd. Proefpersonen in het PV-subonderzoek worden verplicht bij aanvang (pre-ablatie) een CTA of MRA te

ondergaan en opnieuw gedurende de 3-maandelijke vervolgafspraak (na ablatie). Een centraal laboratorium zal de aanwezigheid en mate van longaderstenose interpreteren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Een geplande de novo endocardiale ablatie voor symptomatische PsAF die ongevoelig is voor geneesmiddelen, gevolgd door klinisch follow-up bezoeken bij ontslag, 7 dagen (telefonisch), 1 maand, 3 maanden, 6 maanden en 12 maanden. Voor patiënten die deelnemen aan de sub studie omvatten het baseline bezoek en het klinische follow-up bezoek na 3 maanden ook een CTA of een MRA.

Inschatting van belasting en risico

Risico's verbonden aan de ablatieprocedure. Risico's in verband met de cryo-ablatieprocedure verschillen niet van de standaardablatieprocedure. Risico's verbonden aan de CTA of MRA.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Rudolf-Diesel-Ring 27
Holzkirchen 83607
DE

Wetenschappelijk

Selecteer

Rudolf-Diesel-Ring 27
Holzkirchen 83607
DE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Man of vrouw tussen 18 en 80 jaar oud

Momenteel gepland voor een ablatie van symptomatische, PSAF gedefinieerd als continue AF die > 7 dagen en ≤ 12 maanden aanhoudt. Continue AF moet worden gedocumenteerd in het medisch dossier van de patiënt en worden gevalideerd met een 24-uurs Holter-opname binnen 180 dagen voor inclusie of twee 12-lead ECG's ≥ 7 dagen uit elkaar binnen 90 dagen voor inclusie.

niet reagerend op ten minste één klasse I of III AAD. (niet reagerend gedefinieerd als niet effectief, niet getolereerd of niet gewenst)

Bereidheid, bekwaamheid en inzet om deel te nemen aan nulmetingen en follow-up evaluaties voor de volledige duur van het onderzoek

Bereidheid en het vermogen om een **geïnformeerde toestemming te geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Naar het oordeel van de onderzoeker, elke bekende contra-indicatie voor een atriale ablatie, TEE of antistolling. Inclusief maar niet beperkt tot de identificatie van atriumtrombus of bewijs van sepsis

Elke duur van continue AF die langer duurt dan 12 maanden

Geschiedenis van eerdere linker atriumablatie of chirurgische behandeling voor AF / AFL / AT

Atriale fibrillatie als gevolg van een verstoorde elektrolytenbalans, actieve schildklieraandoening of een andere omkeerbare of niet-cardiale oorzaak

Structurele hartziekte

BMI > 40 , BMI > 35 en geen eerdere sponsor goedkeuring voor de studie

Elke eerdere geschiedenis van cryoglobulinemie
Geschiedenis van bloedstolling of bloedingsziekte

Geschiedenis van ernstige COPD waarvoor steroïde gebruik nodig was in de voorgaande 12 maanden

Geschiedenis van obstructieve slaapapneu die momenteel niet wordt behandeld met een CPAP-machine of ander mechanisch apparaat

ELKE eerdere geschiedenis van gedocumenteerd herseninfarct of systemische embolie (exclusief een postoperatieve DVT)

Voorgeschiedenis of huidig **bewijs van hemidiaphragmatische verlamming

Zwanger of borstvoeding gevend (huidig **of verwacht tijdens follow-up van de

studie

Huidige inschrijving in een ander studieprotocol waarbij testen of resultaten van die studie de procedure of uitkomstmaten voor deze studie kunnen verstoren
Elke andere aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, de patiënt een slechte kandidaat maakt voor deze procedure, de studie of de naleving van het protocol (inclusief kwetsbare patiëntenpopulatie, geestesziekte, verslavende ziekte, terminale ziekte met een levensverwachting van minder dan twee jaar, uitgebreide reis verwijderd van het onderzoekscentrum)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 05-02-2021

Aantal proefpersonen: 30

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: iCLAS

Registratie: Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-06-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-11-2023
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	NCT04061603
CCMO	NL71852.100.20