

Interventioneel, first-in-human, pre-marketing klinisch proefonderzoek ter beoordeling van de veiligheid van het therapeutische systeem van thermoablatie met stoom van Aqua Therapeutics (ATTTVAS) bij premenopauzale vrouwen met abnormale uteriene bloeding (AUB).

Gepubliceerd: 24-06-2024 Laatste bijgewerkt: 27-12-2024

Primaire doelstelling De veiligheid beoordelen van het therapeutische systeem van thermoablatie met stoom van Aqua Therapeutics (ATTTVAS). **Secundaire doelstellingen** 1. De verandering van menstrueel bloedverlies (MBV) beoordelen. 2. Het effect van MBV op...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Stoornissen menstruatiecyclus en uterusbloeding
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56848

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AQTH-EA-22

Aandoening

- Stoornissen menstruatiecyclus en uterusbloeding

Synoniemen aandoening

bloeding buiten het normale volume, de normale duur, de normale regelmaat of de normale frequentie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Aqua Therapeutics, Inc.
Overige ondersteuning: Aqua Therapeutics;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: abnormale uteriene bloeding, endometriumablatie, therapeutische systeem van thermoablatie met stoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt

Om de veiligheid van het therapeutische systeem van thermoablatie met stoom van Aqua Therapeutics (ATTTVAS) te evalueren, zal de incidentie van aan het medische hulpmiddel gerelateerde complicaties beoordeeld worden tot aan het einde van het onderzoek.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

1. Om de verandering in menstrueel bloedverlies (MBV) te beoordelen, zal de menstruatiescorekaart (pictorial blood loss assessment chart, PBAC) worden beoordeeld bij de uitgangssituatie en bij het EOS (End of Study)-bezoek.
2. Om het effect van MBV op de levenskwaliteit (QoL) te beoordelen, moet de vragenlijst over de impact van menorrhagie (Menorrhagia Impact Questionnaire - MIQ) door de patiënt worden ingevuld tijdens de uitgangssituatie en tijdens het EOS-bezoek.

3. Om de pijnintensiteit na de behandeling te beoordelen, zal een Numeric Rating Scale (NRS) - waarbij 0 voor geen pijn staat en 10 voor ondraaglijke pijn - worden gebruikt bij ontslag, na 24 uur en na 1 week na ontslag.
4. Voor de beoordeling van het gebruiksgemak van de procedure, vult de onderzoeker op de dag van behandeling een vragenlijst in.
5. Om de menstratieveranderingen (frequentie, duur, regelmaat) te controleren, zal de patiënt vanaf B-1 tot het EOS-bezoek een menstratiekalender gebruiken.
6. Om de noodzaak van chirurgisch of medische ingrijpen voor het behandelen van AUB na EA met ATTTVAS te beoordelen, wordt elke chirurgische of medische ingreep die nodig was voor de behandeling van AUB na EA genoteerd.
7. Om de tevredenheid van de patiënt met het ATTTVAS te beoordelen, wordt een 5-punts Likertschaal gebruikt bij ontslag en bij het EOS-bezoek.
8. Om de tevredenheid van de hoofdonderzoeker over het ATTTVAS te beoordelen, zal een 5-punts Likertschaal gebruikt worden op het moment van ontslag en bij het EOS-bezoek.

Veiligheidseindpunten

9. Controle van klinische parameters en vitale functies tijdens de duur van het onderzoek.
10. Controle op gebreken van het hulpmiddelen voor, tijdens en na het gebruik van het hulpmiddel.
11. Monitoring van bijwerkingen en ernstige bijwerkingen die geen verband houden met het onderzoekshulpmiddel tijdens de duur van het onderzoek.
12. Monitoring van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen tijdens de duur van

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Abnormale uterine bloeding (AUB) wordt gedefinieerd als *bloeding buiten het normale volume, de normale duur, de normale regelmaat of de normale frequentie* [1]. AUB kan acuut of chronisch zijn. Acute AUB is overmatig bloeden waarbij onmiddellijk moet worden ingegrepen om verder bloedverlies te voorkomen. Chronische AUB verwijst naar onregelmatig menstrueel bloedverlies gedurende het grootste deel van de voorafgaande 6 maanden [2]. AUB kan frequent of niet frequent, langdurig, onregelmatig of hevig zijn. Hevig menstrueel bloedverlies (HMB) wordt gedefinieerd als *overmatig menstrueel bloedverlies dat de fysieke, sociale, emotionele en/of materiële levenskwaliteit van een vrouw verstoort* [2].

Oorzaken van AUB worden geclassificeerd als poliepen, adenomyose, leiomyomen (AUB-L), maligne en premaligne aandoeningen, coagulopathie (AUB-C), ovulatiestoornissen (AUB-O), endometriumstoornissen (AUB-E), iatrogeen en *niet geclassificeerd* [3]. AUB treft ongeveer één op de vier vrouwen tussen de 30 en 50 jaar en heeft ernstige gevolgen voor de levenskwaliteit (QoL) van de vrouw [4], [5].

Endometriumablatie (EA) is een minimaal invasieve, chirurgische behandeling voor vrouwen die lijden aan AUB. EA is een baarmoederbesparende procedure die tot doel heeft het baarmoederslijmvlies te vernietigen of te verwijderen bij geselecteerde vrouwen die geen behoud van de vruchtbaarheid wensen. De procedure is ontworpen om hevig menstrueel bloedverlies, dat niet veroorzaakt wordt door structurele baarmoederpathologieën, te behandelen bij vrouwen die ongevoelig zijn voor medische therapieën (of geen hormonale behandeling willen ondergaan) [6]. EA is een alternatief geworden voor hysterectomie bij de behandeling van AUB omdat het minder invasief is en een kortere herstelperiode heeft [7].

Momenteel zijn er veel verschillende technieken beschikbaar om het endometriumweefsel te verwijderen. Resectoscopische endometriumablatie (REA) bestaat uit de gerichte vernietiging van het endometrium tijdens hysteroscopie. REA-technieken omvatten endometriumablatie met laser, transcervicale resectie van het endometrium en endometriumablatie met rollerball [6].

Niet-resectoscopische endometriumablatie (NREA) maakt gebruik van een verscheidenheid aan energiebronnen om het baarmoederslijmvlies niet-selectief te vernietigen en omvat thermische ballon-endometriumablatie, microgolf-endometriumablatie, hydrothermale ablatie, bipolaire radiofrequentie-endometriumablatie, cryocoagulatie en meer recent endometriumablatie met waterdamp [8]. NREA-technologieën vereisen een korte tijd voor de ingreep en kunnen ook poliklinisch worden uitgevoerd [6].

EA met waterdamp is een van de nieuwste benaderingen op dit gebied. Momenteel is het enige door de FDA goedgekeurde systeem van dit type het AEGEA Water Vapor Ablation System (AEGEA Medical, Menlo Park CA) [9].

Het therapeutische systeem van thermoablatie met stoom van Aqua Therapeutics (ATTTVAS) is een nieuw software-gestuurd systeem dat ontworpen is om baarmoederweefsel te verwijderen door middel van thermische therapie op basis van waterdamp-technologie.

Het beoogde gebruik van het ATTTVAS is om het baarmoederslijmvlies te verwijderen bij premenopauzale vrouwen met abnormale uterine bloeding (AUB) als gevolg van goedaardige aandoeningen, die geen zwangerschap wensen.

In dit interventionele, first-in-human, pre-marketing klinische proefonderzoek willen wij de veiligheid van het therapeutische systeem van thermoablatie met stoom van Aqua Therapeutics (ATTTVAS) bij premenopauzale vrouwen met AUB beoordelen.

References

1. A. Khafaga and S. R. Goldstein, *Abnormal Uterine Bleeding,* Obstetrics and Gynecology Clinics of North America, vol. 46, no. 4. W.B. Saunders, pp. 595-605, Dec. 01, 2019. doi: 10.1016/j.ogc.2019.07.001.
2. V. Jain, R. R. Chodankar, J. A. Maybin, and H. O. D. Critchley, *Uterine bleeding: how understanding endometrial physiology underpins menstrual health,* Nature Reviews Endocrinology, vol. 18, no. 5. Nature Research, pp. 290-308, May 01, 2022. doi: 10.1038/s41574-021-00629-4.
3. K. A. Matteson et al., *A systematic review comparing hysterectomy with less-invasive treatments for abnormal uterine bleeding,* Journal of Minimally Invasive Gynecology, vol. 19, no. 1. pp. 13-28, Jan. 2012. doi: 10.1016/j.jmig.2011.08.005.
4. T. J. Oderkerk et al., *Endometrial ablation plus levonorgestrel releasing intrauterine system versus endometrial ablation alone in women with heavy menstrual bleeding: study protocol of a multicentre randomised controlled trial; MIRA2 trial,* BMC Womens Health, vol. 22, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1186/s12905-022-01843-6.
5. V. Kumar, R. Chodankar, and J. K. Gupta, *Endometrial ablation for heavy menstrual bleeding,* Women's Health, vol. 12, no. 1. Future Medicine Ltd., pp. 45-52, Jan. 01, 2016. doi: 10.2217/whe.15.86.
6. P. Laberge et al., *Endometrial Ablation in the Management of Abnormal Uterine Bleeding,* Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, vol. 37, no. 4, pp. 362-376, 2015, doi: 10.1016/S1701-2163(15)30288-7.
7. P. Beelen et al., *Prognostic Factors for the Failure of Endometrial Ablation: A Systematic Review and Meta-analysis,* Obstetrics and Gynecology, vol. 134, no. 6. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 1269-1281, Dec. 01, 2019. doi: 10.1097/AOG.0000000000003556.
8. M. Bofill Rodriguez, A. Lethaby, M. Grigore, J. Brown, M. Hickey, and C. Farquhar, *Endometrial resection and ablation techniques for heavy menstrual bleeding,* Cochrane Database of Systematic Reviews, vol. 2019, no. 1. John

Wiley and Sons Ltd, Jan. 22, 2019. doi: 10.1002/14651858.CD001501.pub5.
9. N. Leyland and M. Harris, *Water vapor endometrial ablation for heavy menstrual bleeding: 36-month follow-up of a prospective, multicenter pivotal clinical trial,* Int J Womens Health, vol. 13, pp. 169-176, 2021, doi: 10.2147/IJWH.S279864.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

De veiligheid beoordelen van het therapeutische systeem van thermoablatie met stoom van Aqua Therapeutics (ATTTVAS).

Secundaire doelstellingen

1. De verandering van menstrueel bloedverlies (MBV) beoordelen.
2. Het effect van MBV op de levenskwaliteit (QoL) beoordelen.
3. De pijnintensiteit na de behandeling beoordelen.
4. De moeilijkheidsgraad van de procedure beoordelen.
5. Menstruele veranderingen beoordelen (frequentie, duur, regelmaat).
6. De noodzaak van chirurgisch of medisch ingrijpen voor het behandelen van AUB na EA met ATTTVAS beoordelen.
7. De tevredenheid van de patiënt met het ATTTVAS beoordelen.
8. De tevredenheid van de hoofdonderzoeker met het ATTTVAS beoordelen.
9. Aanvullende veiligheidsparameters beoordelen.

Onderzoeksopzet

Dit is een interventioneel, first-in-human, pre-marketing klinisch proefonderzoek ter beoordeling van de veiligheid van het therapeutische systeem van thermoablatie met stoom van Aqua Therapeutics (ATTTVAS) bij premenopauzale vrouwen met AUB.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Voor elke patiënt worden in totaal 6 bezoeken (5 ter plaatse en 1 op afstand) gepland volgens het stroomschema. Ongeplande bezoeken worden ter plaatse gehouden naar goeddunken van de hoofdonderzoeker. Elke proefpersoon gaat na ondertekening van het toestemmingsformulier een screeningsfase in (B-1) waarin verschillende beoordelingen (bijv. demografische gegevens, anamnese, huidige menstruatieproblemen, bloedonderzoek) worden uitgevoerd. Tijdens het screeningsbezoek ontvangen de patiënten een menstruatiekalender en een in te vullen menstruatiescorekaart (PBAC). De PBAC-score moet zo snel mogelijk genoteerd worden om te bevestigen dat de patiënt voor de uitgangssituatie kan worden ingeschreven (PBAC moet ≥ 150 zijn). De PBAC-score wordt ook genoteerd tijdens het EOS (End of Study)-bezoek. Bij de uitgangssituatie (B0) en het EOS-bezoek moeten de patiënten ook de vragenlijst over de impact van menorrhagie (MIQ) invullen. Tijdens B1 ondergaan de ingeschreven proefpersonen een EA met het ATTTVAS. De EA moet binnen 15 dagen na het begin van de menstruatiecyclus worden uitgevoerd. De EA kan niet worden

uitgevoerd bij hevige menstruatiebloedingen, maar wel bij lichte bloedingen/spotting. Voor de EA wordt sedatie uitgevoerd door intraveneuze toediening van propofol en fentanyl. De duur (seconden) van de ablatiecyclus wordt op het CRF genoteerd. Na afloop van de procedure zal de hoofdonderzoeker een vragenlijst invullen over het gebruiksgemak van de procedure. Eventuele gebreken van het hulpmiddel worden genoteerd. Bij ontslag, na 24 uur en na 1 week na ontslag zal de patiënten gevraagd worden om de pijnintensiteit te beoordelen op basis van een numerieke beoordelingsschaal (Numeric Rating Scale - NRS). Bij ontslag ontvangen de patiënten een dagboek om bijwerkingen (adverse events - AE>s) en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen gedurende de onderzoeksperiode te noteren. Er zullen follow-upbezoeken plaatsvinden na 1 week en 6 weken na ontslag. De tevredenheid over de procedure zal worden geëvalueerd met behulp van een 5-punts Likertschaal (ingevuld door de patiënt en de hoofdonderzoeker) bij ontslag en het EOS-bezoek. Lichamelijk onderzoek en een controle van de vitale functies en bijwerkingen zullen bij elk bezoek worden uitgevoerd. Huidige menstruatieproblemen zullen gedurende de gehele onderzoeksperiode worden gecontroleerd. Om de noodzaak van chirurgisch of medisch ingrijpen voor het behandelen van AUB na EA te beoordelen, zal elke chirurgische of medische ingreep die nodig was voor de behandeling van AUB na EA worden genoteerd. Er is een interim-analyse gepland wanneer de klinische gegevens van B-1 tot EOS (inclusief) voor de eerste 5 patiënten beschikbaar zijn. Het primaire doel van de interim-analyse is om de veiligheid van het medische hulpmiddel te beoordelen. Tijdens de interim-analyse zal de inschrijving van patiënten stoppen. De resultaten van de interim-analyse zullen worden voorgelegd aan de ethische commissie (EC) en de bevoegde autoriteit (BA). Als er na de beoordeling van het tussentijdse klinische onderzoeksrapport geen bezwaren zijn van de EC/CA, zullen de inschrijving en de onderzoeksactiviteiten worden voortgezet.

Inschatting van belasting en risico

De verwachte voordelen na de endometriumablatie met ATTTVAS zijn:

- minder bloedverlies tijdens de menstruatie;
- kortere duur van de menstruatie, geen bloedverlies tussen menstruaties, of het uitblijven van de menstruatie.

Na een ablatie-ingreep is het optreden van lichte vaginale bloeding of afscheiding normaal. Dit kan tot enkele weken na de procedure duren. De meest voorkomende bijwerkingen zijn bekkenpijn, krampen, misselijkheid en braken, die meestal binnen 12 tot 24 uur verdwijnen. Ernstige bijwerkingen van de procedure zijn onder andere perforatie van de baarmoeder, bloeding na de procedure, het achterblijven van menstruatiebloed in uw baarmoederholte, bekkeninfecties en koorts.

Contactpersonen

Publiek

Aqua Therapeutics, Inc.

191 West Second Street, 191 West Second Street
Santa Ana 92701
US

Wetenschappelijk

Aqua Therapeutics, Inc.

191 West Second Street, 191 West Second Street
Santa Ana 92701
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Ondertekend formulier voor geïnformeerde toestemming van de patiënt (informed consent form - ICF).
2. Vrouwen van ≥ 30 jaar en ≤ 55 jaar tijdens uitgangssituatie zonder zwangerschapswens, met of zonder endometriumhyperplasie (zonder atypie).
3. Diagnose van AUB.
4. Premenopauzaal (follikelstimulerende hormoonspiegel ≤ 40 mIU/mL), vrouwen die geen hormonale behandeling willen of die ongevoelig zijn voor hormonale behandeling.
5. Menstruatiescore (PBAC) ≥ 150 bij de uitgangssituatie.
6. Endometriumbiopsie binnen de norm.
7. Negatieve paptest.
8. Bereidheid om alle onderzoeksprocedures te volgen, inclusief het bijwonen

van alle bezoeken op de locatie, en het verrichten van tests en onderzoeken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. BMI ≥ 35 .
2. Postmenopauzaal.
3. Vaginale bloeding niet gediagnosticeerd.
4. Een patiënt met een voorgeschiedenis van een eerdere voltooide endometriumablatieprocedure en/of endometriumresectie (met inbegrip van endometriumablatie/-resectie die onmiddellijk voorafgaand aan de ATTTVAS-ablatiebehandeling is uitgevoerd), ongeacht de wijze waarop deze is uitgevoerd.
5. Eerdere baarmoederchirurgie.
6. Lengte baarmoederholte < 4 cm of > 6 cm (zonder baarmoederhalslengte).
7. Bereid om het gebruik van vaginale ring, een hormonaal intra-uterien hulpmiddel (gelijktijdig gebruik van IUD zoals Essure is niet toegestaan vóór de ATTTVAS-ablatiebehandeling), en orale anticonceptie tijdens de onderzoeksperiode te vermijden.
8. Persoon is zwanger of geeft borstvoeding.
9. Minder dan 1 jaar post partum.
10. Contra-indicaties voor endometriumablatie.
11. Voorgeschiedenis van eerdere klassieke keizersnede of transmurale myomectomie, inclusief hysteroscopische en/of laparoscopische myomectomie die onmiddellijk voorafgaand aan de ATTTVAS-ablatiebehandeling is uitgevoerd.
12. Bevestigde bekkenontsteking, actieve/acute endometritis, seksueel overdraagbare aandoening, bacteriëmie, sepsis, andere actieve lokale en/of systemische infecties.
13. Actieve genitale of urineweginfectie (bv. cervicitis, vaginitis, endometritis, salpingitis of cystitis) ten tijde van de behandeling.
14. Aangeboren misvorming van de baarmoeder, vleesbo(o)m(en) die de baarmoederholte vervormen, of grote endometriale poliep(en).
15. Aangeboren misvormingen van het vrouwelijk geslachtsorgaan.
16. Proefpersonen met veronderstelde of bekende coagulopathieën of die antistollingsbehandelingen ondergaan.
17. Een patiënt die momenteel medicijnen gebruikt die de myometriale spier zouden kunnen verdunnen, zoals langdurig gebruik van steroïden (met uitzondering van inhalatie- of neustherapie voor astma).
18. Gedocumenteerde cervicale dysplasie, complexe of atypische endometriumhyperplasie, buik- of bekkenkanker.
19. Aanwezigheid van een relevante ernstige aandoening of klinisch relevante abnormale laboratoriumparameters die naar de mening van de onderzoeker de deelname aan het onderzoek kunnen belemmeren.
20. Aanwezigheid van relevante ernstige organische, systemische of metabole ziekte (met name significante voorgeschiedenis van hart-, nier-, neurologische,

psychiatrische, oncologische, endocrinologische, metabole of leverziekte), of abnormale laboratoriumwaarden die naar de mening van de onderzoeker als klinisch significant worden beschouwd.

21. Actieve maligne neoplasma*s van welk type dan ook, of geschiedenis van een maligne aandoening (patiënten met een geschiedenis van andere maligne aandoeningen die chirurgisch zijn verwijderd en die gedurende ten minste vijf jaar vóór de inschrijving voor het onderzoek geen bewijs van recidief hebben, kunnen zich inschrijven).

22. Deelname aan een ander proefonderzoek in de voorafgaande 30 dagen.

23. Recente geschiedenis of vermoeden van alcoholmisbruik of drugsverslaving.

24. Onvermogen om de onderzoeksprocedures te volgen.

25. Voorgeschiedenis van allergische reacties op propofol en/of fentanyl.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-07-2024

Aantal proefpersonen: 5

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: ATTTVAS

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-06-2024

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	NL84185.000.24