

Gepulseerd-veldablatiesysteem (PFA-systeem) en gepulseerd-veldcryoablatiesysteem (PFCA*) van Adagio Medical voor persisterend atriumfibrilleren (PsAF)

Gepubliceerd: 07-07-2022 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

First-in-human klinisch onderzoek ter evaluatie van de veiligheid en prestaties van het PFA-systeem en het PFCA systeem van Adagio Medical voor de ablatiebehandeling van symptomatisch persisterend atriumfibrilleren (PsAF).

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

Samenvatting

ID

NL-OMON57212

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PARALLEL

Aandoening

- Hartritmestoornissen

Synoniemen aandoening

Aritmie; atriale fibrillatie; hartritme stoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Adagio Medical, inc.

Overige ondersteuning: industry. The study is funded by the sponsor; Adagio Medical

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Adagio Medical, PFA, PFCA, PsAF

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt voor veiligheid is een analyse van het percentage proefpersonen die vrij zijn van aan het hulpmiddel of de procedure gerelateerde belangrijke ongewenste voorvallen (major adverse events, MAE*s) die optreden tijdens of na de ablatieprocedure (7 dagen). MAE*s zijn onder meer:

- overlijden
- myocardinfarct
- persisterende diafragmaverlamming
- hartperforatie/pericardtamponnade
- beroerte/TIA (transiënte ischemische aanval) of systemische trombo-embolie
- significante bloeding waarvoor transfusie van bloedproducten nodig is
- schade aan mitralis- of tricuspidalisklep
- symptomatische ernstige stenose van longvenen ($\geq 70\%$)
- complicaties op de toegangsplaats waarvoor een chirurgische ingreep nodig is
- fistel tussen atrium en slokdarm
- pericarditis waarvoor een medische ingreep of langdurige ziekenhuisopname nodig is
- hartblok waarvoor een permanente pacemaker nodig is

- letsel van nervus vagus met gastro-intestinale dysmotiliteit
- andere ernstige bijwerkingen van het hulpmiddel (serious adverse device effects, SADE*s), waarvan een onafhankelijke raad van toezicht op de veiligheid van gegevens (DSMB) oordeelt dat ze *waarschijnlijk of zeker verband houden* met het Adagio-systeem

De primaire uitkomst voor de prestaties van de procedure is een analyse van het bewijs van procedurele elektrische isolatie van alle longvenen en de achterwand en van bidirectioneel blok (indien van toepassing) over alle andere ablatielijnen met gebruikmaking van het onderzoekshulpmiddel.

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheid

- Registratie en analyse van alle geïdentificeerde ernstige ongewenste voorvallen (serious adverse events, SAE*s) en ernstige bijwerkingen van het hulpmiddel (serious adverse device effects, SADE*s) t/m 12 maanden na de procedure. Voorvallen worden door een raad van toezicht op de veiligheid van gegevens (Data Safety Monitoring Board, DSMB) beoordeeld wat betreft hun ernst en hun verband met het Adagio-systeem. Voorvallen worden als volgt verder onderverdeeld op basis van tijd tot voorval:
 - o vroege aanvang (van procedure t/m 7 dagen na ablatie)
 - o na de procedure (van > 7 dagen t/m 30 dagen na ablatie)
 - o late aanvang (> 30 dagen na ablatie)

Prestaties van de procedure

- doorlichtingstijd tijdens de procedure
- ablatietijd gedefinieerd als de totale tijd voor de afgifte van energie om PVI, PWI en BDB (CTI of MI) tot stand te brengen
- totale proceduretijd gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste veneuze toegang tot de verwijdering van de laatste sheath
- het percentage tijdens de procedure opnieuw aangesloten longvenen - gedefinieerd als bevestigde geleiding over een PVI-lijn gedurende de periode van 20 minuten wachten op bevestiging van PVI
- registratie van het gebruik van antiaritmica tijdens de follow-upperiode na een blankingperiode van 90 dagen
- aantal herhaalde ablaties binnen en na de blankingperiode

Prestaties na één jaar

De primaire uitkomst voor de prestaties na één jaar worden gemeten als het percentage proefpersonen die bij toepassing van een enkele ablatieprocedure vrij zijn van gedocumenteerde, langer dan 30 seconden durende ritmestoornissen in het linkeratrium (AF/AFL/AT) na de blankingperiode (3 maanden $\pm$ 14 dagen na de indexablatie) met gebruikmaking van een continue 48-uurs ecg-registratie (met een holtermonitor) gedurende een periode van 12 maanden na de procedure. Patiënten die antiaritmica bleven gebruiken met een dosering van minder dan of gelijk aan die vóór de ablatie, zouden ook als geslaagd worden beschouwd.

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. In de Europese Unie kan tegen het jaar 2060 het aantal mensen met AF bedragen. AF wordt geassocieerd met een vijfvoudig risico op een beroerte, een drievoudige incidentie van congestief hartfalen en hogere mortaliteit.

Verschillende factoren zijn in verband gebracht 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 van de Framingham Heart Study suggereren dat mannen 1,5 keer meer kans hebben om AF te ontwikkelen dan vrouwen, na correctie voor leeftijd en comorbiditeiten. Obesitas verhoogt het risico op het ontwikkelen van AF. Gegevens van community-based cohorten suggereren dat zwaarlijvige personen een 1,5 tot 2,3 groter risico hebben om AF te ontwikkelen. Bovendien vergroot obesitas de kans dat AF zal evolueren van paroxysmale naar permanente AF. Bijkomende factoren die in verband zijn gebracht met een verhoogd risico op AF zijn roken, hypertensie, hyperthyreoïdie, obstructieve slaapapneu, diabetes, myocardinfarct, hartfalen en hartchirurgie.

Atriumfibrilleren wordt momenteel geclassificeerd op basis van de duur van de episode, gedocumenteerd door ECG's, hartritmestrips, lusrecorders of intracardiale elektrogrambewaking. De volgende definities worden gebruikt voor AF-classificatie:

- Paroxysmaal AF is gedefinieerd als AF dat binnen 7 dagen na aanvang spontaan of met interventie eindigt.
- Aanhoudende AF is gedefinieerd als continue AF die langer dan 7 dagen aanhoudt.
- Langdurige aanhoudende AF is 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 zullen worden ondernomen om het sinusritme te herstellen of te behouden.

De term permanent AF vertegenwoordigt een therapeutische houding van de kant van de patiënt en arts in plaats van een inherent pathofysiologisch kenmerk van AF. De term permanent AF mag niet worden gebruikt in de context van een ritmecontrolestrategie met antiaritmische medicamenteuze therapie of AF ablatie. Het normale geleidingspad van het hart (sinusritme) begint meestal in het rechter atrium en verloopt in een enkel, geordend golffront met snelheden van 60 tot 100 slagen per minuut. Atriale fibrillatie verstoort het normale ritme door meerdere golven te creëren met een snelle ventriculaire respons, wat leidt tot een onregelmatige hartslag en een verminderd hartminuutvolume als gevolg van deze ongecoördineerde contracties. Door ophoping van bloed in gebieden van de atria (d.w.z. het hartoor) kunnen zich 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 waarbij een elektrocardiogram (ECG) opname nodig is om de aritmie te diagnosticeren. Elke aritmie die de ECG-kenmerken van AF heeft en voldoende lang duurt om een 12-leads ECG te registreren, of ten minste 30 seconden op een ritmestroom, moet als een AF-episode worden beschouwd. De diagnose vereist een ECG of ritmestroom die het volgende aantoont: (1) Onregelmatige RR-intervallen (bij afwezigheid van volledig AV-blok), (2) geen duidelijke P-golven op het oppervlakte-ECG, en (3) een atriale cyclustijd (indien zichtbaar) dat is meestal variabel en minder dan 200 milliseconden. Gedurende vele jaren concurreerden drie grote stromingen om het mechanisme (de mechanismen) van AF te verklaren: meerdere willekeurig voortplantende wavelets, focale elektrische ontladingen en gelokaliseerde herintredende activiteit met fibrillatoire geleiding.

Er is aanzienlijke vooruitgang geboekt bij het definiëren van de mechanismen van initiatie en bestendiging van AF. Een van de belangrijkste doorbraken was de erkenning dat AF bij een subgroep van patiënten werd veroorzaakt door een snel vurende focus en kon worden 'gezezen' met een gelokaliseerde katheterablatieprocedure. Deze historische observatie zorgde ervoor dat de EP-gemeenschap haar aandacht opnieuw richtte op de longaderen (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" en een anatomisch of functioneel substraat vereist dat zowel initiatie als bestendiging van AF vereist.

Het beheer van AF omvat snelheidscontrole, ritmecontrole met antiaritmica (AAD's) en meer recentelijk katheterablatie. De HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLACE-expertconsensus van 2017 heeft verklaard: "De rol van katheterablatie als eerstelijns therapie, voorafgaand aan een proef met een klasse I of III antiaritmicum, is een geschikte indicatie". De meest gebruikte katheterablatie benaderingen voor de behandeling van AF zijn pulmonale veneuze isolatie (PVI) en pulmonale veneuze antrumisolatie (PVAI). Isolatie van de longaderen kan ook worden bereikt door middel van Wide Area Circumferentiële Ablatie (WACA). Als de longaderen het doelwit zijn, is volledige elektrische isolatie het gewenste eindpunt.

Naarmate AF voortschrijdt naar een meer persistente toestand, kunnen aanvullende niet-PV-doelen in de ablatiestrategie worden opgenomen. In een recente baanbrekende klinische studie, Verma, et al. is de persistente AF-populatie gerandomiseerd in drie behandelingsgroepen.

- PVI
- PVI plus een daklijn en een mitralis lijn
- PVI plus ablatie van complexe gefractioneerde elektrogrammen

De werkzaamheidsresultaten van een enkele behandeling toonden aan dat de groep met alleen PVI verbeterde resultaten op de langere termijn had, hoewel de steekproefomvang veel kleiner was dan die van de andere groepen (67 versus 259 versus 263). Er was geen statistisch verschil in uitkomsten tussen de laatste twee groepen. In 2008 onderzochten Hummel, et al. een aanhoudende en al lang

bestaande persistente AF-populatie met een behandelingsstrategie die PVI plus eliminatie van gefractioneerde elektrogrammen op het linker atrium septum en de achterste wand omvatte. Er werd gemeld dat de werkzaamheid van twee behandelingen 55,8% was, gemeten met een 48-uurs holter na 6 maanden.

Doel van het onderzoek

First-in-human klinisch onderzoek ter evaluatie van de veiligheid en prestaties van het PFA-systeem en het PFCA systeem van Adagio Medical voor de ablatiebehandeling van symptomatisch persisterend atriumfibrilleren (PsAF).

Onderzoeksopzet

Een prospectief, eenarmig, open-label-, premarket, first-in-human klinisch multicenteronderzoek dat is opgezet om veiligheids- en prestatiegegevens te verstrekken over het gebruik van het PFA-systeem en het PFCA-systeem van Adagio bij de behandeling van PsAF.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Een geplande de novo endocardiale ablatie voor persistente fibrillatie die ongevoelig is voor geneesmiddelen, gevolgd door klinisch follow-up bezoeken bij ontslag, 7 dagen (telefonisch), 1 maand (telefonisch), 3 maanden, 6 maanden en 12 maanden.

Inschatting van belasting en risico

Risico's verbonden aan de ablatieprocedure. Risico's in verband met de ablatieprocedure verschillen niet van de standaardablatieprocedure. Die bezoeken zijn op 7 dagen (telefonisch), 1 maand (telefonisch) en 6 maanden (in het ziekenhuis). Er is extra belasting voor het dragen van een ritmemonitor om individuele gebeurtenissen op te nemen en voor 48-uurs opnames op de vervolgmomenten.

Contactpersonen

Publiek

Adagio Medical, inc.

Merit Circle 26051
laguna hills 92653
US

Wetenschappelijk

Adagio Medical, inc.

Merit Circle 26051
laguna hills 92653
US

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)

Inclusiecriteria (proefpersonen moeten aan alle van de volgende criteria voldoen):

IC 1 Man of vrouw tussen 18 en 80 jaar oud

IC 2 Momenteel ingepland voor een ablatie ter behandeling van symptomatisch, persisterend (> 7 dagen) atriumfibrilleren in het afgelopen jaar gedocumenteerd door ecg of continue bewaking met een holtermonitor

IC 3 Refractair tegen ten minste één antiaritmicum van klasse I of III (refractair wordt gedefinieerd als niet effectief of niet verdragen)

IC 4 Bereid, in staat en gemotiveerd zijn deel te nemen aan evaluaties bij baseline en follow-up tijdens de volledige duur van het onderzoek

IC 5 Bereid en bekwaam zijn geïnformeerde toestemming te geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een potentiële patiënt voor het onderzoek komt uitsluitend in aanmerking voor inschrijving in het onderzoek als geen enkele van de onderstaande

exclusiecriteria van toepassing is:

Exclusiecriteria (proefpersonen mogen aan geen enkele van de volgende criteria voldoen):

EC 1 Naar het oordeel van de onderzoeker elke bekende contra-indicatie voor atriumablatie, TEE of anticoagulatie, inclusief maar niet beperkt tot het vaststellen van de aanwezigheid van een atriumtrombus of tekenen van sepsis

EC 2 Continu AF gedurende meer dan 12 maanden

EC 3 Voorgeschiedenis van eerdere linkeratriumablatie of chirurgische behandeling voor AF/AFL/AT

EC 4 AF als gevolg van verstoring van de elektrolytenbalans, actieve schildklierziekte of een andere herstelbare of niet-cardiale oorzaak

EC 5 Structurele hartaandoeningen zoals:

a. linkerventrieklejectiefractie (LVEF) < 40% op basis van het meest recente TTE

b. grootte van het linkeratrium > 55 mm (parasternale lange-asopname) gedocumenteerd in de 6 maanden na screening

c. hartfalen van NYHA-klasse III of IV gedocumenteerd in de voorafgaande 12 maanden

d. een geïmplanteerde pacemaker of ICD

e. eerdere hartoperatie, ventriculotomie of atriotomie (met uitzondering van atriotomie voor CABG)

f. eerdere chirurgische of percutane hartklepingreep, of kunstklep

g. interatriale baffle, sluitingshulpmiddel, patch of PFO-afsluiter

h. aanwezigheid van een afsluiter voor het linkerhartoor

i. aanwezigheid van longvenestents

j. CABG (coronary-artery bypass grafting) of PTCA in de zes (6) maanden voorafgaand aan de procedure

k. instabiele angina pectoris of aanhoudende myocardischemie

l. myocardinfarct in de zes (6) maanden voorafgaand aan de procedure

m. matige of ernstige mitralisinsufficiëntie of -stenose op basis van het meest recente TTE

n. atriummyxoom

o. significante aangeboren afwijking

EC 6 BMI > 40

EC 7 Voorgeschiedenis van cryoglobulinemie (voor patiënten gerandomiseerd naar de PFCA-arm)

EC 8 Voorgeschiedenis van bloedstollings- of bloedingsziekte

EC 9 Voorgeschiedenis van ernstige COPD waarvoor gebruik van steroïden nodig is in de voorafgaande 12 maanden

EC 10 Voorgeschiedenis van een ernstige vorm van slaapapneu (AHI > 30) die momenteel niet wordt behandeld met een CPAP-apparaat of een ander mechanisch apparaat

EC 11 Beroerte of TIA in het afgelopen jaar

EC 12 Voorgeschiedenis of huidige tekenen van hemidiafragmaverlamming

EC 13 Zwangerschap of geven van borstvoeding (momenteel of verwacht tijdens follow-up van het onderzoek)

EC 14 Momenteel ingeschreven zijn in een ander onderzoeksprotocol waarvan de

tests of resultaten de procedure of uitkomstmetingen van dit onderzoek kunnen verstoren

EC 15 Elke andere aandoening zoals psychische aandoening, verslavingsaandoening, terminale aandoening met een levensverwachting van minder dan twee jaar, lange reis weg van het onderzoekscentrum, die kunnen leiden tot niet-naleving van de protocolprocedure of follow-up.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 20-10-2022

Aantal proefpersonen: 30

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Gepulseerd-velcablatiesysteem (PFA-systeem) en gepulseerd-veldcryoablatiesysteem (PFCA[®])

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-07-2022

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-03-2024
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	NCT05408754
CCMO	NL80778.000.22