

PARADIGM-onderzoek: PARAvalvulaire leksluiting met de Amplatzer valvulaire plug afDichter voor Interventionele transkathetersluiting voor PVL met een chirurgische bioloGische en Mechanische hartklep

Gepubliceerd: 14-01-2021 Laatste bijgewerkt: 04-07-2024

Het primaire doel van dit klinische onderzoek is het aantonen van de veiligheid en werkzaamheid van Amplatzer Valvular Plug III (AVP III) als percutane transkatheterbehandeling voor paravalvulaire lekken (PVL's) na chirurgische implantatie...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Hartklepaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON54009

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PARADIGM

Aandoening

- Hartklepaandoeningen

Synoniemen aandoening

hartkleppen, paravalvulaire lekken

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: St. Jude Medical

Overige ondersteuning: Abbott

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: - aorta- of mitralispositie., - mechanische of bioprothetische, - paravalvulaire lekken (PVL's), - transkatheter sluiting, hartklep

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is een combinatie van veiligheids- en effectiviteitsmaatregelen die het percentage patiënten evalueren dat met een AVP III-plug succesvol is behandeld voor de reductie van PVL, waarbij succes als volgt wordt gedefinieerd:

- De plaatsing van de AVP III op de beoogde locatie zonder de chirurgische klepfunctie te verstoren bij het afsluiten van de procedure,
- Vermindering van PVL met twee of meer gradaties (gedefinieerd in appendix II van het protocol) bij het afsluiten van de procedure,
- Uitblijven van intra-procedureel overlijden en
- Uitblijven van ongeplande chirurgische ingrepen of herinterventie van transkatheters met betrekking tot de AVP III gedurende 30 dagen.

Secundaire uitkomstmaten

De beschrijvende veiligheidseindpunten zijn de incidentie van de volgende bijwerkingen:

- o Vroegtijdige gebeurtenissen (≤ 30 dagen na implantatie):
- o Levensbedreigende, invaliderende of ernstige bloedingen, of andere ernstige cardiale complicaties (BARC type 3a en hoger)

- o Grote en kleine vasculaire complicaties (met betrekking tot de toegangslocatie en toegangsgelateerd)
- o Complicaties als gevolg van septale kruising (voor transseptale toegang)
- o Verplaatsing, migratie of embolisatie van apparaat
- o Coronaire obstructie (peri-procedure)
- o Niet-geplande chirurgische of interventionele procedures (zoals cardiopulmonale bypass of hemodynamische ondersteuningsreactie, alsmede conversie naar een noodoperatie)
- o Hartblok waarvoor permanente plaatsing van een pacemaker vereist is
- o Vroegtijdige (≤ 30 dagen) en late gebeurtenissen (31 dagen tot 1 jaar):
 - o Mortaliteit (alle oorzaken en hartgerelateerd)
 - o Endocarditis (gerelateerd aan het apparaat)
 - o Klepdehiscentie
 - o Hemolytische anemie (recent ontstaan of verergerd)
 - o Aan het apparaat gerelateerde hemolytische anemie (recent ontstaan of verergerd)
 - o Trombose van apparaat of klep
 - o Interferentie van AVP III met chirurgische klepfunctie
 - o Ziekenhuisopnamen in verband met hartfalen
 - o Systemische embolie
 - o Embolie gerelateerd aan het apparaat
 - o Beroerte en TIA
 - o Bloedtransfusies voor de behandeling van hemolytische anemie

De beschrijvende eindpunten voor de werkzaamheid zijn als volgt:

o NYHA functionele klasse na 30 dagen, 6 maanden en 1 jaar, en verandering of geen verandering in NYHA functionele klasse waargenomen

tussen baseline en 30 dagen, tussen baseline en 6 maanden, en tussen baseline en 1 jaar

o Verbetering van de kwaliteit van leven (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) en EuroQol 5D (EQ-5D)) waargenomen tussen baseline en 30 dagen en tussen baseline en 1 jaar

o Type en ernst van PVL of vrij zijn van rest-PVL, zoals beoordeeld op geleide van echocardiografie bij baseline en ontslag, en na 30 dagen, 6 maanden en 1 jaar

o Transvalvulaire regurgitatie (al dan niet aanwezig en ernst indien aanwezig) beoordeeld op geleide van echocardiografie bij baseline en ontslag, en na 30 dagen, 6 maanden en 1 jaar.

o Transvalvulaire gemiddelde en piekgradiënten beoordeeld op geleide van echocardiografie bij baseline en ontslag en na 30 dagen, 6 maanden en 1 jaar

o Ejectiefractie van het linkerventrikel, bepaald op geleide van echocardiografie, bij baseline en ontslag en na 30 dagen, 6 maanden en 1 jaar

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Paravalvulair lek (PVL) is de aanwezigheid van een regurgiterende bloedstroom rond een prothetische klep wanneer er een onvolledige afdichting is tussen de

prothese en het oorspronkelijke klepweefsel. PVL is een bekende potentiële complicatie na klepvervangings door een chirurgische of transkatheterbenadering. Predisponerende factoren voor PVL kunnen patiëntgerelateerd zijn, zoals verkalking, fibrose of infectie; maar kunnen ook gerelateerde technische factoren zijn, zoals klepdebridement, klepafmetingen, klephechting en kleppositionering; of zelfs versneld door endocarditis of gegeneraliseerd zwak weefsel.

PVL's worden voornamelijk gedetecteerd door middel van echocardiografie en worden ingedeeld als licht, licht tot matig, matig tot ernstig of ernstig op basis van echocardiografische metingen, zoals beschreven door Ruiz et al.¹ PVL's kunnen asymptomatisch zijn als ze klein zijn met milde ernst, maar kunnen matig of ernstig en symptomen veroorzaken van hartfalen (kortademigheid, oedeem) en / of bloedarmoede door hemolyse. Een klinisch significante PVL treedt op met een hogere graad van ernst van PVL (matig of ernstig) en betreft doorgaans de aorta- of mitraliskleppen, aangezien beide kleppen zich aan de linkerkant van het hart bevinden waar een hogere bloeddruk is en een grotere kans op het produceren van symptomen van hartfalen en / of hemolyse. PVL met een ernstgraad van matig of hoger wordt beschouwd als representatief voor de beoogde patiëntenpopulatie die behandeld kan worden met de AVP III. Asymptomatische patiënten of patiënten met een klinisch niet-significante PVL met een ernstgraad van mild of lager worden doorgaans gecontroleerd met periodieke echocardiografische evaluatie en functionele beoordeling en ondergaan geen chirurgische of transkatheter-interventie om de PVL te behandelen. Herhaalde openhartoperaties voor matige of ernstige PVL zijn vaak nodig om de symptomen te verlichten en verslechtering van de klinische resultaten te voorkomen, en medische therapie wordt als palliatief beschouwd. Het is echter bekend dat herhaalde chirurgie gepaard gaat met een hoge morbiditeit en mortaliteit, evenals een hoog risico op PVL-recidief.²⁻⁴

De totale incidentie van PVL (alle graden inbegrepen) wordt genoemd als 7-17% bij chirurgische mitralisklepvervangings (SMVR) en 2-10% bij chirurgische aortaklepvervangings (SAVR), en de meeste treden op binnen het eerste jaar na klepvervangings. ^{1,5,6} Op basis van een overzicht van recent gepubliceerde literatuur is het hoogste gerapporteerde percentage matige tot ernstige PVL voor een chirurgische klep geïmplantéerd in de mitralispositie 5,4% en in de aortapositie 3%. ^{7,8}

Transkatheter (percutane) PVL-sluiting (TPVLC) ontstond in het begin van de jaren negentig als een alternatief voor open hartchirurgische reparatie van PVL. Hourihan et al. beschreven TPVLC in 1992 via arteriële en veneuze femorale toegang met behulp van occluders die oorspronkelijk waren ontworpen voor open ductus arteriosus, septumdefecten en patent foramen ovale sluiting.⁹ De transapicale route voor TPVLC werd later beschreven door Lim in 2008 met behulp van Amplatzer-occluders.¹⁰ Sinds de eerste beschrijving twee decennia geleden is TPVLC verder ontwikkeld als een volledig transvasculaire benadering en is nu een geaccepteerd, minder invasief alternatief voor chirurgie voor

hoogrisicopatiënten en voor patiënten die aanvullende chirurgie weigeren. Aangezien er een toenemend aantal rapporten over TPVLC is gepubliceerd, stellen de EACTS / ESC-richtlijnen van 2017 voor de behandeling van hartklepaandoeningen dat TPVLC kan worden overwogen voor PVL met klinisch significante regurgitatie bij chirurgische hoogrisicopatiënten¹¹, en de AHA / ACC-richtlijn voor de behandeling van patiënten met hartklepaandoeningen, wordt een IIa-niveau aanbevolen, wat suggereert dat TPVLC gunstig is voor de behandeling van hoog-risico symptomatische patiënten met PVL, en anatomische kenmerken die geschikt zijn voor TVPLC in ervaren chirurgische centra.¹² Ten slotte, als erkenning van de toenemende acceptatie van TPVLC als een alternatieve therapeutische benadering om een **klinisch significante PVL aan te pakken, publiceerde het PVL Academic Research Consortium (PVL-ARC) in 2017 het eerste richtlijndocument waarin de klinische incidentie en impact van PVL wordt beschreven. Het richtlijndocument biedt ook definities en methodologie voor het beoordelen van PVL en suggereert eindpunten voor klinische onderzoeken met PVL-sluitingsapparaten.

Ondanks het toenemende off-label gebruik van in de handel verkrijgbare occluders die zijn goedgekeurd voor andere indicaties voor TPVLC, is er een beperkte beschikbaarheid van goedgekeurde transkatheterocclusers die zijn geïndiceerd voor PVL. Geen enkel apparaat is goedgekeurd voor deze indicatie in de Verenigde Staten (VS). Sommige artsen hebben off-label gebruik van transcatheter vasculaire occlusie-apparaten voor TPVLC aangenomen. In het bijzonder is het gebruik van de Abbott nitinol-occluders in de AMPLATZER-apparatenfamilie voor TPVLC gedocumenteerd in de literatuur.¹³⁻¹⁶ Volgens gepubliceerde gegevens is de AVP III een geliefd occlusie-apparaat voor TPVLC in regio's waar het beschikbaar is.¹⁴ De AVP III is langwerpig in plaats van cirkelvormig in dwarsdoorsnede, relatief kort, met een laag profiel en verlengde randen, en men denkt dat deze beter past in de gewone halvemaaanvormige vorm van een defect dat PVL veroorzaakt dan in ronde apparaten.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit klinische onderzoek is het aantonen van de veiligheid en werkzaamheid van Amplatzer Valvular Plug III (AVP III) als percutane transkatheterbehandeling voor paravalvulaire lekken (PVL's) na chirurgische implantatie van een mechanische of bioprothetische hartklep in de aorta- of mitralispositie.

Het doel voor het uitvoeren van de PARADIGM-studie is om de veiligheid en effectiviteit van de AVP III voor het sluiten van PVL's te evalueren. Tot voor kort omvatte de huidige behandeling in de VS en OUS off-label gebruik van verschillende occluderapparaten. De studie zal veiligheids- en effectiviteitsgegevens verzamelen ter ondersteuning van FDA-goedkeuring en vereisten voor klinische follow-up na het in de handel brengen (PMCF) in Europa

als voorwaarde voor goedkeuring van de CE-markering.

Onderzoeksopzet

PARADIGM is een prospectief, internationaal onderzoek met meerdere centra en één onderzoekstak dat de veiligheid en effectiviteit van de AVP III voor percutane transkathetersluiting van PVL's aantoon, die optreden na vervanging van de aorta- of mitralisklep door een chirurgisch geïmplanteerde mechanische of bioprothetische klep.

Inschatting van belasting en risico

De meeste risico's verbonden aan deelname aan dit onderzoek zijn vergelijkbaar met de risico's die gepaard gaan met commercieel beschikbare AVP-procedures. Voor de onderzoeksspecifieke procedures zijn er de volgende risico's:

TTE : TTE geeft geen extra risico voor een proefpersoon, alleen een belasting in tijd.

Lichamelijk onderzoek:(gewicht, bloeddruk, hartslag meting) geeft geen extra risico, alleen een belasting in tijd.

Bloedafname: Er is een klein risico verbonden aan het verzamelen van bloed dat vereist is volgens het protocol, waaronder ongemak door prikken met een naald, een klein risico op infectie, blauwe plekken, zwelling en bloeding of flauwvallen. Deze risico's worden geminimaliseerd door de locatie zorgvuldig schoon te maken voordat bloed wordt afgenomen door een gekwalificeerd persoon.

Vragenlijsten: Geen risico, alleen belasting in tijd.

TEE: Voor proefpersonen bij wie tijdens de procedure meerdere plugs geïmplanteerd zijn wordt bij het 6 maanden vervolfbezoek voor de studie een TEE gevraagd. De TEE kan door de proefpersoon als onprettig worden ervaren omdat er een roesje of een volledige narcose voor nodig is..Ook kunnen er ongemakken worden ervaren bij het maken van een trans-oesofagale echo. De meest voorkomende ongemakken zijn kokhalzen en keelpijn. Minder voorkomende ongemakken zijn braken en pijn bij het slikken. Zeldzame ongemakken zijn bloeding, ademhalingsmoeilijkheden, hartproblemen, letsel aan tanden en schade aan de slokdarm.

Contactpersonen

Publiek

St. Jude Medical

Standaardruiter 13
VEENENDAAL 3905 PT
NL

Wetenschappelijk

St. Jude Medical

Standaardruiter 13
VEENENDAAL 3905 PT
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)

1. Bij de proefpersoon is chirurgisch een mechanische klep in de aorta- of mitralispositie geïmplantéerd. Notitie: Proefpersonen in Europa kunnen alleen geïmplantéerd zijn met een mechanische klep in de aorta- of mitralis positie.
2. De proefpersoon heeft een klinisch significant paravalvulair lek met een ernstgraad van matig of hoger, verband houdend met tekenen van hartfalen en/of hemolyse, die terugkerende bloedtransfusies vereisen.
3. De proefpersoon heeft één PVL-defect dat kan worden gesloten met één AVP III, zoals pre procedureel beoordeeld.
4. De proefpersoon heeft schriftelijk geïnformeerde toestemming gegeven.
5. De proefpersoon is minstens 18 jaar oud.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De proefpersoon heeft een schommelende klep of extreme dehiscentie van de prothetische klep, waarbij meer dan 40% van de naairing betrokken is.
2. De PVL van de proefpersoon komt voort uit een vervanging van de aorta- of mitralisklep via een katheter, of uit een snelle plaatsing of hechtingsloze chirurgische vervangingskleppen.
3. De proefpersoon heeft meerdere klinisch significante PVL-afwijkingen naast een enkele prothetische klep, of een prothetische aortaklep en prothetische mitralisklep die beide een klinisch significante PVL hebben.
4. Proefpersoon die hemodynamisch onstabiel is of geen optionele procedure kan ondergaan.
5. Proefpersoon met een bekend of vermoedelijk actieve endocarditis of andere actieve infectie.
6. Bij de proefpersoon is in de afgelopen 6 maanden een eerder gedocumenteerde intracardiale massa, vegetatie, tumor of trombus ontstaan die de plaatsing van de AVP III zou verstoren.
7. De proefpersoon heeft een inadequaet vaatstelsel voor plaatsing van de AVP III.
8. De proefpersoon heeft een ongeschikte anatomie voor PVL-sluiting met behulp van de AVP III (zoals een PVL die wordt geassocieerd met een abcesholte of een pseudoaneurysmale zak) of anatomie waar de AVP III andere intracardiale of intravasculaire structuren (zoals coronaire ostia) zou verstoren.
9. Proefpersonen die geen intraprocedurele anticoagulantie kunnen krijgen.
10. Zwangere proefpersonen / proefpersonen die borstvoeding geven of proefpersonen die een zwangerschap plannen tijdens de vervolgperiode voor klinisch onderzoek.
11. Aanwezigheid van een andere anatomische of comorbide aandoening, of een andere medische, sociale of psychische aandoening waardoor de proefpersoon naar de mening van de onderzoeker minder goed in staat zou kunnen zijn om deel te nemen aan het onderzoek of om de opvolgingsvereisten na te leven, of waardoor de wetenschappelijke deugdelijkheid van het klinische onderzoek in het geding zou kunnen komen.
12. De levensverwachting is naar de mening van de onderzoeker minder dan 1 jaar.
13. Wilsonbekwame personen, gedefinieerd als personen met geestelijke ziekten of handicaps die hun vermogen om geïnformeerde toestemming te verlenen belemmeren, of personen zonder wettelijke bevoegdheid om geïnformeerde toestemming te geven.
14. Personen die momenteel deelnemen aan een onderzoek naar een onderzoeksgeneesmiddel of -apparaat.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 28-02-2023

Aantal proefpersonen: 40

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Amplatzer® Valvular Plug III (AVPIII)

Registratie: Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-01-2021

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-08-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-02-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United

	(Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2024
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	NCT04489823
CCMO	NL75026.100.20