

Stimulatie van het linker ventriculaire endocard voor cardiale resynchronisatie therapie bij non-responders, eerder onbehandelbare patiënten en hoog risico patiënten voor CRT upgrade

Gepubliceerd: 28-11-2017 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

De doelstelling van deze studie is de veiligheid en effectiviteit van het WISE-systeem (het verschaffen van LV-stimulatie) te beoordelen wanneer deze wordt gebruikt in combinatie met een co-geïmplantiseerd systeem (ICD, pacemaker, CRT-P of CRT-D) voor...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Falen van de hartfunctie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55596

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SOLVE CRT

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

decompensatio cordis, hartfalen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: EBR Systems, Inc.

Overige ondersteuning: ERB Systems Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cardiale resynchronisatie therapie, Hartfalen, non-responders, WiSe systeem

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire Veiligheid

Afwezig zijn van Type 1 Complicaties tot 6 maanden follow-up vergeleken met een prestatie doel van 70% voor alle patiënten geïmplanteerd met het WiSe systeem.

Primaire werkzaamheid 1

Gemiddelde relatieve (%) verandering in LVESV vergeleken tussen armen (baseline tot 6 maanden follow-up).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire effect 1

Elektrode Acoustic Pacing Capture Drempel (APCT) gemeten op het 6 maanden follow-up post-implantaat bezoek (in de behandelingsarm)

Secundaire effect 2

Elektrode Akoestische Pacing Capture Drempel Stabiliteit (APCT Stabiliteit)

gemeten vanaf ontslag tot 6 maanden follow-up post-implantaat bezoek (in de behandelingsarm).

Aanvullend

LVESV Distributie Shift, gedefinieerd als het percentage proefpersonen met een verbetering van meer dan 15% in LVESV, van baseline tot 6 maanden FUP

De gemiddelde verandering in NT-proBNP vanaf baseline, vergeleken tussen de 2 groepen (baseline tot 6 maanden follow-up).

De gemiddelde verandering in intrinsieke QRS duur, vergeleken tussen de 2 groepen (baseline tot 6 maanden follow-up).

Het percentage onderwerpen met een verandering van meer dan 5% in EF, vergeleken tussen de 2 groepen (baseline tot 6 maanden follow-up).

Het percentage patiënten met ten minste een klasse verbetering in NYHA, vergeleken tussen de 2 groepen (baseline tot 6 maanden follow-up).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Standaard toepassing van Cardiale Resynchronisatie Therapy (CRT), of biventriculaire stimulatie (BiV), omvat de plaatsing van een rechter ventricel (RV) lead voor het stimuleren van de rechter ventrikel en een coronaire sinus (CS) lead in een epicardiale coronaire ader om LV-stimulatie te verschaffen.

CRT is een erkende therapie voor hartfalen, die al meer dan 20 jaar extensief is bestudeerd, wat leidt tot een groot deel van de kennis die de therapie ondersteunt en haar uitdagingen en beperkingen toelicht. CRT is momenteel de standaard zorg bij patiënten met LV-dysfunctie, mild tot ernstig hartfalen, symptomen ondanks optimale medische therapie en QRS-verlenging. CRT wordt momenteel aanbevolen voor gebruik door de ACC / AHA / HRS richtlijnen (Epstein 2012) voor een aantal subsets van hartfalenpatiënten op basis van bewijs van grootschalige gerandomiseerde proeven. Patiënten die niet klinisch reageren op CRT (niet-responders) zijn gerapporteerd in het bereik van ~ 30% (Abraham 2002, McAlister 2007, Foley 2009)

Een andere groep patiënten die hier beschreven zijn als eerder onbehandelbaar, bestaat uit mislukte LV-leadimplantaten of andere LV-leadproblemen die resulteren in het onvermogen om CRT-therapie te leveren. Door de gevarieerde anatomie van de CS-vasculatuur en moeilijkheden met toegang kan het plaatsen van LV-lead worden verhinderd en kunnen sommige patiënten geen CRT therapie ontvangen. Mislukte implantaties door lead plaatsingsproblemen in de CS zijn hoog, met gerapporteerde percentages in het gebied van ~ 5-10% (Leon 2005). Niet-succesvolle LV-plaatsing in de MIRACLE-studie bleek 7,6%, 5% in CARE-HF en 13% voor CRT-P en 9% voor CRT-D in COMPANION (Matsumoto 2007). Daarnaast bestaat er ook een aanzienlijk aantal perioperatieve en postoperatieve complicaties (~ 5-10%) (Leon 2005, Linde 2008).

Aanvullend de groep van hoog risico patiënten waarbij een standaard CRT upgrade niet aan te raden is vanwege bekende contra-indicaties voor een CS lead implantatie.

Het WiSE-systeem is ontworpen om leadvrije pacing op het LV-endocardium te bieden, evenals de patiëntspecifieke selectie van de locatie van de LV-stimulatieplaats. Het systeem (in combinatie met een co-geïmplanteed device, d.w.z. pacemaker of defibrillator) bestaat uit een draadloze endocardiale LV-elektrode die transarterieel wordt ingebracht, waardoor plaatsing in de hele LV mogelijk is in vergelijking met de beperkte keuzes die door de kransvaten worden verleend. De elektrode wordt draadloos aangedreven met behulp van ultrageluid die wordt geleverd door een subcutaan geïmplanteerde zender. Deze aanpak kan potentieel veel problemen die verband houden met de huidige methoden van CRT oplossen. Het is ontworpen om endocardiale pacing te bieden zonder CVA en TIA risico's van het plaatsen van een standaard pacing lead in de LV. Het zorgt voor stimulatie van LV op een gekozen pacingsplaats in plaats van alleen locaties die door de coronaire veneuze anatomie worden gedicteerd. Het voorkomt het gebruik van het coronaire veneuze systeem op het epicardiale aspect van de LV voor leadimplantaat, waardoor potentiële problemen van toegang, plaatsing, perforatie, occlusie, infectie, frenic zenuw en pacing drempelwaarde geëlimineerd kan worden.

EBR Systems streeft naar de veiligheid en effectiviteit van het WiSE-systeem als een alternatief voor de huidige methoden van LV-pacing in CRT. Er wordt verwacht dat LV endocardiale pacing evenals selectie van een LV pacing site

specifiek voor de patiënt de uitkomst bij deze patiënten kan verbeteren.

Doel van het onderzoek

De doelstelling van deze studie is de veiligheid en effectiviteit van het WiSE-systeem (het verschaffen van LV-stimulatie) te beoordelen wanneer deze wordt gebruikt in combinatie met een co-geïmplanteerd systeem (ICD, pacemaker, CRT-P of CRT-D) voor bi-ventriculaire (BiV) pacing voor CRT bij hartfalenpatiënten.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een prospectieve klinische studie die bestaat uit drie afzonderlijke delen met meerdere centra in meerdere landen:

Part I Roll-in, single-arm, open label

Part II Randomized, two-arm, randomized 1:1, double blind

Part III Single-arm, single-arm, open label

Patiënten worden als geïnccludeerd beschouwd nadat ze toestemming hebben gegeven, voldoen aan de in- en exclusiecriteria van het onderzoek **en anesthesie / sedatie ondergaan voor implantatie van het WiSE CRT-systeem.

Na een succesvolle implantatie wordt het WiSE-systeem naar Sense Only geprogrammeerd tot randomisatie. De patiënten worden gerandomiseerd naar de behandelingsgroep of controlegroep, waarbij een randomisatie van 1: 1 naar de Behandelingsarm (WiSE ON) en Control Arm (alleen WiSE Sense) wordt toegepast. Patiënten zullen geplande evaluaties ondergaan voorafgaand aan de implantatie, voorafgaand aan het ontslag/randomisatie, 1 maand, 3 maanden, 6 maanden en elke 6 maanden na implantatie tot tot 24 maanden follow-up. Daarna wordt de patiënt nog gezien op jaar 3, jaar 4 en jaar 5. Eindpunten worden geëvalueerd tot 6 maanden. Na de 6 maanden evaluatie worden de patiënten in de Control Arm geprogrammeerd naar WiSE ON.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Implantatie van het WiSE-systeem. Bij de actieve groep wordt het systeem AAN gezet voor ontslag. Bij de controle groep blijft het systeem UIT bij ontslag en na 6 maanden het systeem AAN gezet worden.

Inschatting van belasting en risico

Zoals bij elke medische procedure of implanteerbaar device, brengen de implantatieprocedure van het studiedevice en het geïmplanteerde device potentiële risico's en potentiële voordelen met zich mee. Naast de bekende potentiële risico's die hieronder worden beschreven, kan het apparaat

bijkomende potentiële risico's vormen, waarvan de aard onbekend is. Deelname aan deze studie kan de patiënten ten goede komen door CRT te verschaffen aan degenen die eerder niet in staat waren om een CRT device te ontvangen of een kans te geven aan degenen die momenteel niet reageren op CRT. De deelnemende patiënten krijgen mogelijk een betere levering van CRT en de daaruit voortvloeiende voordelen van een verbeterde hartfunctie. Daarnaast kunnen de klinische gegevens die uit deze studie zijn verkregen, andere patiënten met hartfalen laten profiteren die in de toekomst CRT nodig hebben.

Potentiële risico's in verband met de implantatieprocedure omvatten, maar zijn niet beperkt tot:

- Toegang tot plaats- en pocketcomplicaties (bijv. Pijn, kneuzingen, bloedingen, infecties)
- Luchtembolisme (luchtbellen in je bloedstroom)
- Luchtembolisme, blijvend letsel of overlijden door luchtembolisatie en infarct van distale organen
- Allergische reacties op sedativa, medicijnen of andere materialen die tijdens de implantatieprocedure werden gebruikt
- Anemie
- Anesthesie gerelateerde complicaties
- Aortale klepschade
- Arteriële perforatie, dissectie, spasme
- Hartritmestoornissen
- Cardiale tamponade, (waarvoor zo nodig pericardiocentese en/of chirurgisch ingrijpen)
- Chronische zenuwschade
- Overlijden
- Device verwijdering
- Dissectie van de aorta- of aortaaf takkingen (inclusief femorale arterie)
- Elektrochemische brandwonden
- Embolisatie van apparaat of materiaal, trombus of lucht in systemische circulatie, verhoging van risico op beroerte en het perifere vasculaire occlusie, mogelijke orgaanschade of de dood
- Oesofagus bloedingen (na eventuele TEE)
- Enorm bloeden
- Complicaties van de femorale slagader
- Koorts
- Hematoom bij chirurgische incisie, pocket of arteriële insertieplaats (bloed buiten het vat verzameld)
- Hemolyse
- Hypotensie of hoge bloeddruk
- Infectie en / of sepsis
- Interne myocardiale weefselschade, infarction, hematoom
- Nierschade door het gebruik van het contrast
- Migratie van geïmplanteerde apparaat
- Mitralklepschade

- Myocardinfarct (hartaanval)
- Hartbeschadiging of perforatie van het hartweefsel (hartspier) (waarvoor zo nodig pericardiocentese en/of chirurgisch ingrijpen)
- Overexposure van x-ray fluoroscopische straling
- Pijn
- Pericardiale effusie (vloeistof opgebouwd rond het hart) (waarvoor zo nodig pericardiocentese en/of chirurgisch ingrijpen)
- Pneumothorax (ingeklapte long)
- Pulmonale complicaties waaronder embolie, ademhalingsfalen en longontsteking
- nierfalen, mogelijk dialyse nodig
- Hartwand defect (bij transseptale toegang)
- Shock
- Pijnlijke keel (na eventuele TEE)
- Kleine kans op bloedingen, MI en CVA
- CVA of TIA
- Trombusvorming / Thromboembolie (bloedstolsel)

WiSE Systeemspecifiek:

- Embolisatie / migratie van de elektrode of andere leveringssystemen, mogelijke orgaanschade, dood of langdurige ziekenhuisopname

Naast de bekende potentiële risico's van de implantatieprocedure zijn er ook bekende risico's post implantatieprocedure. Deze risico's van het WiSE-systeem zijn veelal dezelfde risico's als de risico's die verbonden aan zijn het gebruik van elk commercieel verkrijgbaar CRT-systeem, evenals degenen die uniek zijn voor het WiSE-systeem, waaronder maar niet beperkt tot:

- Schade aan batterij of batterijverbindingen
- Migratie van geïmplanteerde apparaten
- Snel uitputten van batterij
- Elektronisch of mechanisch onderdeel defect
- Overmatige fibrotische groei
- Vloeistofopbouw in implantaatpocket
- allergische reactie
- Breuk of beschadiging van de accukabel
- Hoge snelheid of competitieve ventriculaire stimulatie
- Hoge ventriculaire pacing of ongepaste timing, die kan leiden tot aritmie of dood
- onbedoelde herprogrammering van apparaten
- Invasieve procedure nodig om systeem probleem of effect te corrigeren
- Geen pacing therapie levering of verlies van pacing capture
- Pijn
- Psychologische problematiek (afhankelijkheid, depressie, angst voor batterijuitputting, angst voor storing)
- Huid erosie over geïmplantiseerd apparaat (apparaat blootgesteld door de huid)
- Toename hartfalen

WiSE Systeemspecifiek

- Embolisatie / migratie van een apparaat dat chirurgische ingrepen vereist, mogelijke orgaanschade, dood of langdurige ziekenhuisopname
- Onmogelijkheid om therapie te leveren door onvoldoende energie aan de ontvanger
- Onjuiste synchronisatie / pacing (oversensing / undersensing), dwz interferentie van externe ultrageluidbronnen
- Mechanisch letsel veroorzaakt weefselbeschadiging
- Thermische weefselschade door zenderelementen

Potentiële risico's van het WiSE-systeem

- Sommige componenten, bijvoorbeeld residuen en / of extracties, van de inrichtingen kunnen op de laesieplaats en / of in stroomafwaartse weefsels accumuleren en kan een nadelige biologische reactie veroorzaken. Voorlopige diergegevens suggereren dat dit niet voorkomt, maar het is onduidelijk of de diergegevens direct van toepassing zijn op patiënten als gevolg van verschillen in metabolisme.
- Sommige onderdelen van de apparaten bevatten titanium. Patiënten die gevoelig zijn voor titanium of een bekende titaniumallergie hebben, mag dit apparaat niet gebruiken.

Risico's in verband met de studiegedrag

De risico toename voor patiënten die aan de studie deelnemen, kunnen verband houden met de nieuwe technologie die in het apparaat wordt genoemd en aan de procedures die in de studie nodig zijn. Er wordt echter verwacht dat door deelname aan het onderzoek de patiënten ook kunnen profiteren van de nauwkeurige controle van hun apparaatfunctie en de nauwkeurige identificatie van bijwerkingen.

Herhaalde opvolgingen beperken het risico op suboptimale apparaatinstellingen. De procedures en methoden voor gegevensverzameling die door het protocol vereist zijn, verschillen niet significant van de routine-CRT-implantatie en follow-up-praktijk bij CRT-patiënten.

Gebruik van het apparaat niet in overeenstemming met dit onderzoeksplan en / of met de gebruiksaanwijzing kan andere problemen opleveren.

Contactpersonen

Publiek

EBR Systems, Inc.

480 Oakmead Parkway 480
Sunnyvale CA 94085
US

Wetenschappelijk

EBR Systems, Inc.

480 Oakmead Parkway 480
Sunnyvale CA 94085
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)

1. Patiënt met een klasse I of IIa (1) of (2) indicatie voor de implantatie van een CRT-D apparaat volgens de huidige beschikbare richtlijnen (met aanvullende QRS-criteria op klasse IIa (1) en EF-criteria minimum op alle klassen):
 - a. Klasse I: NYHA II, III, IV, EF $\leq$ 35%, LBBB, QRS $\geq$ 150ms
 - b. Klasse IIa (1): NYHA II, III, IV, EF $\leq$ 35%, LBBB, QRS $\geq$ 130 tot $<$ 150ms
 - c. Klasse IIa (2): NYHA II, III, IV, EF $\leq$ 35%, niet-LBBB, QRS $\geq$ 150ms
 2. Niet-responder': Patiënten die een functioneel CRT-systeem hebben, en ondanks een adequaat gerichte medicatie therapie (GDMT) en pogingen voor optimale apparaatprogrammering heeft de patiënt niet gereageerd op de therapie voor minimaal 6 maanden. Non-response wordt gedefinieerd als klinisch onveranderd of verergerd:
 - a. EF is onveranderd gebleven of verergerd, (gedefinieerd als $<$ 5% toename sinds implantatie) en
 - b. De klinische status van de patiënt, gebaseerd op de totale beschikbare klinische bewijzen (zoals NYHA-klasse, insapningstolerantie, QOL of globale beoordeling) is ongewijzigd of verergerd, zoals bepaald door het lokaal enrollmentcomité
- OF
- 'Voorheen onbehandelbaar': Patiënten die een volledig of gedeeltelijk

CRT-systeem hebben, die voldoen aan algemene inclusiecriteria en beschouwd worden als 'eerder onbehandelbaar' om een van de volgende redenen:

- a. Patiënten in wie CS-lead-implantatie voor CRT is mislukt
 - b. CS lead is geïmplantéerd maar is OFF geprogrammeerd
- OF

Hoge risico upgrades: patiënten met relatieve contra-indicaties voor CS lead implantaat

- 3. Patiënten op een stabiele GDMT
- 4. De patiënt moet 18 jaar of ouder zijn
- 5. Informed consent ondertekend en gedateerd
- 6. De patiënt heeft een geschikte anatomie voor implantatie van het WiSE CRT-systeem

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1. Zuivere RBBB
- 2. LVEDD $\geq$ 8cm
- 3. Niet-ambulante of onstabiele NYHA klasse IV
- 4. Contra-indicatie voor heparine, chronische anticoagulanten of antiplatelet middelen
- 5. Patiënten met drie anti-coagulanten die niet peri-procedurele gestopt kunnen worden
- 6. Patiënten met geplande of verwachte lithotripsy behandeling post implantatie
- 7. Poging tot implantatie van pacemaker, ICD, CRT of LV lead of succesvol co-implantaat binnen de afgelopen 30 dagen
- 8. Levensverwachting van <12 maanden
- 9. Chronische hemodialyse
- 10. Stadium 4 of 5 nierdisfunctie gedefinieerd als eGFR <30
- 11. Graad 4 mitralklep regurgitatie
- 12. Non-cardiac geïmplantéerde elektrische stimulatie therapie apparaten
- 13. Patiënten met een prothetische aortaklep en niet geschikte transseptale benadering voor het elektrode-implantaat.
- 14. Patiënten met een prothetische mitralisklep en een niet geschikte transseptale benadering voor het elektrode-implantaat.
- 15. Onstabiele angina, acute MI, CABG of PTCA binnen de laatste 1 maand
- 16. Corrigeerbare kleplijden dat de belangrijkste oorzaak is van hartfalen
- 17. Recente CVA of TIA (binnen de voorgaande 3 maanden)
- 18. Patiënten met een voorgeschiedenis van paroxysmaal of persistent boezemfibrilleren / flutter kunnen niet worden geïnccludeerd indien zij in de afgelopen 30 dagen een beschreven episode van AF van meer dan 30 minuten hebben gehad of een cardioversie hebben gehad in de afgelopen 30 dagen geen .
- 19. Patiënten met permanente AF worden uitgesloten als ze intacte AV-knoopgeleiding hebben (RV-stimulatie $> 95\%$)

20. Al in een andere klinische studie opgenomen die de resultaten van deze studie kan verstoren
21. Zwangerschap
22. Bekende drugs- of alcoholverslaving of misbruik
23. Matige of ernstige aorta stenose
24. Positieve COVID-19 test voor screening
25. Patiënt niet in staat om de follow-up bij het onderzoekscentrum bij te wonen, om fysieke of mentale redenen, of om te voldoen aan de procedures van het onderzoek
26. Patiënt gaat er niet akkoord mee dat hij/zij gerandomiseerd kan worden naar de controlegroep voor 6 maanden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 11-07-2018

Aantal proefpersonen: 30

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: WiSETM - Wireless Stimulation of the Endocardium System (WiSE CRT Systeem is een implanteerbaar card)

Registratie: Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-11-2017

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	27-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	17-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	17-07-2024
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

NCT02922036

NL62355.075.17