

Primair ontlasten en vertraagde reperfusie bij ST-elevatie-myocardinfarct. De cruciale STEMI-DTU studie.

Gepubliceerd: 15-09-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

De veiligheid en werkzaamheid van primair ontlasten van het linkerventrikel en 30 minuten vertraging tot reperfusie versus de huidige zorgstandaard voor vermindering van de infarctgrootte en van aan hartfalen gerelateerde klinische voorvallen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Myocardaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56212

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

STEMI-DTU Trial

Aandoening

- Myocardaandoeningen

Synoniemen aandoening

hartinfarct, Myocardinfarct

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Abiomed, Inc.

Overige ondersteuning: Abiomed;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: linkerventrikel ontlading, myocardinfarct, vertraagde reperfusie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Infarctgrootte genormaliseerd op de linkerventrikelmassa (IG als % van LV-massa), beoordeeld met behulp van cardiovasculaire magnetische resonantie (CMR) 3-5 dagen na de indexprocedure.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunt:

Samengesteld klinisch secundair eindpunt (vergelijking tussen groepen met behulp van de Finkelstein-Schoenfeld-methode):

- I. Cardiovasculaire (CV) mortaliteit [termijn: follow-up van ten minste 12 maanden]
- II. Cardiogene shock ≥ 24 u na inschrijving [termijn: follow-up van ten minste 12 maanden]
- III. LVAD of harttransplantatie [termijn: follow-up van ten minste 12 maanden]
- IV. Hartfalen [termijn: follow-up van ten minste 12 maanden]
- V. Plaatsing van ICD of CRT [termijn: follow-up van ten minste 12 maanden]
- VI. Infarctgrootte, als percentage van linkerventrikelmassa [termijn: 3-5 dagen]

Belangrijkste secundaire veiligheidseindpunt:

Aan de Impella CP® gerelateerde ernstige bloedingen of ernstige vasculaire

complicaties met vooraf gespecificeerde prestatiedoelen [termijn: 30 dagen].

Secundaire eindpunten met onderscheidend vermogen:

1. Infarctgrootte als percentage van het risicogebied (AAR) [termijn: 3-5 dagen]
2. Percentage microvasculaire obstructie (%MVO) [termijn: 3-5 dagen]
3. Eindsystolisch volume in het linkerventrikel (LVESV) [termijn: 6 maanden]
4. Einddiastolisch volume in het linkerventrikel (LVEDV) [termijn: 6 maanden]
5. Geïndexeerd eindsystolisch volume in het linkerventrikel (LVESVi) [termijn: 90 dagen]
6. Geïndexeerd einddiastolisch volume in het linkerventrikel (LVEDVi) [termijn: 90 dagen]
7. Ejectiefractie (EF) [termijn: 6 maanden]

Aanvullende secundaire eindpunten:

1. Cardiogene shock ≥ 24 u na inschrijving [termijn: follow-up van ten minste 12 maanden]
2. Ontwikkeling van cardiogene shock [termijn: follow-up van ten minste 12 maanden]
3. Hartfalen [termijn: follow-up van ten minste 12 maanden]
4. Overlijden of hartfalen [termijn: follow-up van ten minste 12 maanden]
5. Plaatsing van ICD of CRT [termijn: follow-up van ten minste 12 maanden]
6. Mortaliteit ongeacht de oorzaak [termijn: follow-up van ten minste 12 maanden]
7. CV mortaliteit [termijn: follow-up van ten minste 12 maanden]

*

Verkennde eindpunten:

1. Mortaliteit ongeacht de oorzaak [termijn: 30 dagen, 12, 24, 36, 48, 60 maanden]
2. CV-mortaliteit [termijn: 30 dagen, 12, 24, 36, 48, 60 maanden]
3. Cardiogene shock $\geq$ 24 u na inschrijving [termijn: follow-up van ten minste 12 maanden]
4. Ontwikkeling van cardiogene shock [termijn: follow-up van ten minste 12 maanden]
5. Hartfalen [termijn: 30 dagen, 12, 24, 36, 48, 60 maanden]
6. Verbetering in kwaliteit van leven (QoL) ten opzichte van de uitgangswaarde, gemeten met de Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) [termijn: 30 dagen, 6, 12, 24, 36, 48, 60 maanden] en EuroQol (EQ-5D-5L) [termijn: ontslag, 30 dagen, 6, 12, 24 maanden]
7. Overlijden of hartfalen [termijn: 30 dagen, 12, 24, 36, 48, 60 maanden]
8. Acute nierinsufficiëntie met gebruik van de definities van het Acute Kidney Injury (AKI) Network [termijn: 30 dagen]
9. TIMI-doorbloeding na PCI [termijn: indexprocedure]
10. Cardiogene shock $>$ 24 uur na inschrijving [termijn: 30 dagen]
11. Ontwikkeling van cardiogene shock [termijn: 30 dagen]
12. Nierfalen waarvoor dialyse nodig is [termijn: 30 dagen, 12, 24, 36, 48, 60 maanden]
13. Myocardinfarct (MI) [termijn: 30 dagen, 12, 24, 36, 48, 60 maanden]

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hartfalen (HF) is een belangrijke oorzaak van sterfte, morbiditeit en vormt een zware financiële last voor gezondheidszorgstelsels en samenlevingen. In 2012 werden de totale kosten voor HF in de VS geschat op meer dan \$ 30 miljard, met meer dan \$ 20 miljard aan directe medische kosten. Naar verwachting zullen de totale kosten voor HF in de VS tegen 2030 stijgen tot bijna \$ 70 miljard^{1,2}. Overleven na de diagnose van HF is het afgelopen decennium verbeterd, maar de mortaliteit na 5 jaar blijft meer dan 50% en het absolute aantal sterfgevallen toegeschreven aan HF is de afgelopen 20 jaar niet veranderd als gevolg van een algehele toename van de incidentie en prevalentie van HF. De twee meest voorkomende oorzaken van HF zijn hypertensie en acuut myocardinfarct (AMI). Ondanks inspanningen om cardiovasculaire risicofactoren te verminderen, blijft AMI een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit, met een jaarlijkse incidentie van meer dan 805.000 in de Verenigde Staten. In de afgelopen 3 decennia hebben vroege revascularisatiestrategieën en de introductie van effectieve zorgsystemen voor AMI-management de vroege mortaliteit geassocieerd met AMI verminderd. Ondanks tijdige reperfusie zullen 25% en 75% van de patiënten die hun eerste AMI ervaren, HF ontwikkelen binnen respectievelijk 1 en 5 jaar. Het onvermijdelijke verlies van levensvatbaar myocardium en daaropvolgend litteken onder de overlevenden van AMI dwingt extra belasting van de resterende hartspeer om een adequate cardiale output (CO) te behouden. Om dit te bereiken, moet het hart zijn structuur en functie veranderen (remodelleren) om de contractiekracht te vergroten. Hoewel aanvankelijk adaptief, wordt dit remodeleringsproces uiteindelijk onaangepast en leidt het tot een verslechtering van de hartfunctie, aritmieën en HF. Een verklaring voor deze slechte resultaten is dat reperfusie van ischemisch myocardium de dood van cardiomyocyten en microvasculaire schade kan versnellen via een proces dat myocardiale ischemie-reperfusieletsel (IRI) wordt genoemd⁹. Deze gegevens suggereren dat ondanks verbeteringen in de behandeling van AMI, de progressie naar HF een onopgelost en groot gezondheidsprobleem blijft. Er is behoefte aan nieuwe benaderingen gericht op IRI om myocardiale berging te bevorderen en myocardiale schade in de setting van AMI te beperken. Recente rapporten hebben de noodzaak van verbeterde ziekenhuisbehandelingsstrategieën bij AMI benadrukt door aan te tonen dat het verminderen van de tijd tot reperfusie tot minder dan 90 minuten, bekend als de Door to Balloon (DTB) -tijd, de sterfte door AMI niet verder vermindert. Ondanks het succes bij het verminderen van systeemvertragingen, blijven patiënten aanzienlijke myocardiale schade oplopen bij AMI. Aangezien de grootte van het hartinfarct direct correleert met de ontwikkeling van HF, wordt

verwacht dat het verkleinen van de omvang van een infarct zich vertaalt in een verminderde incidentie van HF en een verbeterde overleving op lange termijn. Abiomed voltooide onlangs een multi-center, twee-armige haalbaarheidsstudie met 50 patiënten om de veiligheid en haalbaarheid van primaire ontlading en mechanische pre-conditionering te testen bij patiënten met anterieure ST-segment elevatie myocardinfarct (STEMI). In dit multicenter, prospectieve, gerandomiseerde verkennende veiligheids- en haalbaarheidsonderzoek werden 50 patiënten met anterieure STEMI toegewezen aan LV-ontlading gevolgd door onmiddellijke PCI (U-IR) of LV-ontlading en een vertraging van 30 minuten - met behoud van LV-ontlading - voorafgaande PCI (U-DR). Alle patiënten werden behandeld met de Impella CP®. De primaire veiligheidsuitkomst was een samenstelling van ernstige nadelige cardiovasculaire en cerebrovasculaire voorvallen na 30 dagen. Werkzaamheidsparameters omvatten de beoordeling van de grootte van het infarct door middel van cardiale magnetische resonantiebeeldvorming. De resultaten zijn gepubliceerd in Circulation. De DTU Safety and Feasibility Pilot-studie toonde aan dat alle vijftig patiënten de U-IR- (n = 25) of U-DR (n = 25) -protocollen voltooiden met respectievelijk gemiddelde deur-tot-ballontijden van 72 versus 97 minuten. De belangrijkste cardiovasculaire en cerebrovasculaire voorvallen waren niet statistisch verschillend tussen de groepen U-IR versus U-DR (respectievelijk 8% versus 12%, P = 0,99). In vergelijking met de U-IR-groep had het uitstellen van reperfusie in de U-DR-groep geen invloed op de 30-daagse gemiddelde infarctgrootte gemeten als percentage van de LV-massa ($15 \pm 12\%$ versus $13 \pm 11\%$, U-IR versus U-DR, P = 0,53). Uit deze resultaten concludeerden de auteurs dat LV-ontlading met behulp van het Impella CP-apparaat met een vertraging van 30 minuten voordat reperfusie binnen relatief korte tijd haalbaar is bij anterieure STEMI. De DTU-STEMI-proefproef identificeerde geen onbetaalbare veiligheidssignalen die zouden beletten om door te gaan naar een grotere cruciale studie van LV-ontlading vóór reperfusie. Er is een passend aangedreven cruciale proef nodig waarbij LV-ontlading vóór reperfusie wordt vergeleken met de huidige zorgstandaard.

In de huidige indiening stellen we de tweede fase van onze aanpak voor: Twee-armig, gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek met meerdere centra om de impact van primair lossen en een vertraging van 30 minuten tot reperfusie te evalueren met behulp van de IMPELLA CP® bij patiënten met Anterior STEMI op de grootte van Infarct en een samenstelling van klinische eindpunten vergeleken met de huidige zorgstandaard met alleen PPCI.

Doel van het onderzoek

De veiligheid en werkzaamheid van primair ontlasten van het linkerventrikel en 30 minuten vertraging tot reperfusie versus de huidige zorgstandaard voor vermindering van de infarctgrootte en van aan hartfalen gerelateerde klinische voorvallen aantonen bij patiënten met een anterieur ST-elevatie-myocardinfarct.

Aantonen dat, vergeleken met het controlecohort dat wordt behandeld volgens de huidige zorgstandaard voor anterieur STEMI, primair ontlasten van het

linkerventrikel en een vertraging van dertig minuten tot reperfusie, de volgende werking hebben:

1. Vermindering van de infarctgrootte
2. Vermindering van het aantal aan hartfalen gerelateerde klinische voorvallen
3. Een aanvaardbaar veiligheidsprofiel

Onderzoeksopzet

Een prospectief, multicenter, gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label tweearmig onderzoek met adaptief ontwerp

Onderzoeksproduct en/of interventie

Voorafgaand aan randomisatie ondergaan alle patiënten een iliacaal en femoraal angiogram, een LVEDP-meting en een LV-angiogram, om contra-indicaties voor plaatsing van de Impella CP® uit te sluiten. (Een alternatieve methode, zoals echo aan het bed, kan worden gebruikt in plaats van LV Gram; LVEDP-meting is echter nog steeds nodig. Bij proefpersonen die worden gerandomiseerd in de behandelarm, wordt een Impella CP® geplaatst via een femorale arteriële inbrenghuls en wordt het Impella-hulpmiddel geactiveerd om het linkerventrikel te ontlasten. De femorale arteriële inbrenghuls wordt geplaatst volgens de best practices voor katheters met een grote diameter (bijlage C). Een coronair angiogram wordt niet eerder dan 30 minuten na plaatsing van de Impella CP® gemaakt. Proefpersonen die worden gerandomiseerd in de behandelarm, worden gedurende 4-24 uur met het Impella CP®-hulpmiddel ondersteund op prestatieniveau 8 of op het hoogst haalbare prestatieniveau. Het prestatieniveau kan worden verlaagd in het geval van suctie- of andere alarmen op de console van de geautomatiseerde Impella-controller. Nadat een alarm is opgelost, wordt het P-niveau verhoogd tot het hoogst haalbare niveau zonder een suctiealarm te veroorzaken. Systolische hypertensie en/of tachycardie worden behandeld met de aanbevolen streefwaarden voor hartfrequentie (HF) ≤ 80 slagen per minuut en systolische bloeddruk (SBD) ≤ 130 mmHg. [Bijlage D beschrijft de aanbevolen farmacologische behandeling voor het bereiken van de streefwaarden voor SBD en HF] Proefpersonen in zowel de behandelarm als de controlearm worden behandeld op basis van de huidige klinische richtlijnen van de AHA/ACC/SCAI en ESC voor de behandeling van STEMI met behulp van een primaire PCI, zowel tijdens de initiële ziekenhuisopname als tijdens de follow-upperiode. Ontwennen aan linkerventrikelondersteuning en verwijderen van de Impella CP® De proefpersoon komt naar het katheterisatielaboratorium voor het verwijderen van het hulpmiddel en de huls. De criteria voor het ontwennen aan Impella CP®-ondersteuning zijn: 1. Er is minimaal 4 uur ondersteuning vereist (behandelaren worden aangemoedigd ondersteuning te geven op het hoogst mogelijke P-niveau dat haalbaar is afhankelijk van de toestand en vochtstatus van de patiënt). 2. De Impella CP® mag maximaal 24 uur blijven zitten. Als het langer dan 24 uur blijft zitten vanwege hemodynamische instabiliteit, voldoet dit aan de definitie van cardiogene shock. Als het om een andere reden langer dan 24 uur blijft zitten, is dit een protocolafwijking. 3. De proefpersoon kan 30 minuten ondersteuning op P-niveau 3 verdragen, voordat Impella CP® wordt verwijderd, zonder hemodynamische instabiliteit, gedefinieerd als een volgehouden systolische BD < 90 mmHg gedurende meer dan 30 minuten of de noodzaak voor inotropen/vasopressoren om een systolische BD > 90 mmHg

gedurende meer dan 30 minuten te handhaven. 4. ACT/PTT/Anti-Xa waarden laten normalisatie zien voorafgaand aan verwijdering van de Impella. 5. Het ziekenhuis/zorgteam is toegerust voor veilige ontwenning aan en verwijdering van het hulpmiddel in het katheterisatielaboratorium. Wanneer niet aan deze voorwaarden wordt voldaan kan de behandelaar kiezen om de ondersteuning met de Impella langer voort te zetten. Dit wordt niet beschouwd als een afwijking van het protocol tenzij de duur >24 uur is om een andere reden dan hemodynamische instabiliteit. Indien klinisch haalbaar worden aanvullende coronaire interventies of revascularisatie die gepland zijn voor de initiële ziekenhuisopname, uitgevoerd na het afnemen van de CMR na 3-5 dagen

Inschatting van belasting en risico

De risico's en lasten die aan deelname zijn verbonden, zijn in wezen de risico's die gewoonlijk worden ondervonden bij venapunctie en bloedafname, en het potentiële risico dat gepaard gaat met contrastvloeistof. Andere risico's zijn verbonden aan de hartkatheterisatie die deel uitmaakt van de standaard behandeling.

Contactpersonen

Publiek

Abiomed, Inc.

Cherry Hill Drive 22
Danvers MA 01923
US

Wetenschappelijk

Abiomed, Inc.

Cherry Hill Drive 22
Danvers MA 01923
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)

Inclusie Criteria

1. Leeftijd 18-85 jaar
2. Eerste myocardinfarct
3. Acuut anterieur STEMI met ≥ 2 mm in 2 of meer aangrenzende anterieure afleidingen of som van ≥ 4 mm totale ST-segmentdeviatie in de anterieure afleidingen V1-V4
4. Patiënt meldt zich in het ziekenhuis binnen 1-6 uur na het ontstaan van pijn op de borst
5. Patiënt is geïndiceerd voor primaire PCI
6. Patiënt of de wettelijke vertegenwoordiger van de patiënt heeft het toestemmingsformulier ondertekend

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria:

1. Patiënt is overgebracht vanuit ander ziekenhuis waar een poging is gedaan tot een invasieve coronaire procedure (waaronder diagnostische katheterisatie)
2. Hartstilstand zonder omstanders OF ≥ 30 minuten reanimatie vóór inschrijving OF hartstilstand bij personen met mentale of verstandelijke beperkingen, of globale of focale neurologische uitvalsverschijnselen
3. Fibrinolytische behandeling in de 24 uur voor inschrijving
4. Cardiogene shock, gedefinieerd als: systemische hypotensie (systolische BD < 90 mmHg of de noodzaak voor inotropen/vasopressoren om een systolische BD > 90 mmHg te handhaven) en een van de volgende indicaties: noodzaak voor vasopressoren/inotropen voorafgaand aan aankomst in het katheterisatielaboratorium, klinisch bewijs van hypoperfusie van eindorganen of gebruik van een intra-aortale ballonpomp of enig ander mechanisch ondersteunend hulpmiddel voor de circulatie
5. Inferieur STEMI of vermoeden van rechterventrikelfalen
6. Contra-indicatie of ongeschiktheid voor plaatsing van de Impella, waaronder perifeer vaatlijden, kronkelige vasculaire anatomie, bruit in a. femoralis of afwezige hartslag in de voet
7. Ernstige aortaklepstenose

8. Acute cardiale mechanische complicatie: Ruptuur van de vrije wand van het linkerventrikel OF ruptuur van het intraventriculaire septum OF acute mitralisregurgitatie

Medische aandoeningen en voorgeschiedenis:

9. Vermoede of bekende zwangerschap

10. Vermoede actieve systemische infectie

11. Bekende leverinsufficiëntie of voorgeschiedenis hiervan voorafgaand aan katheterisatie

12. Lopende niervervangende behandeling

13. COPD met zuurstofbehandeling thuis of chronische behandeling met steroïden
Cardiovasculaire voorgeschiedenis:

14. Bekend eerder myocardinfarct of aanwijzingen hiervan, waaronder pathologische Q-golven in niet-anterieure afleidingen

15. Eerdere CABG of PCI van LAD

16. Voorgeschiedenis van hartfalen (EF <40% of gedocumenteerde ziekenhuisopname voor HF binnen één (1) jaar voorafgaand aan screening.

17. Eerdere aortaklepoperatie of TAVR

18. Bundeltakblok links (nieuw of oud)

19. Voorgeschiedenis van beroerte/TIA in de voorgaande 3 maanden, voorgeschiedenis van intracraniale bloeding of permanente neurologische uitvalsverschijnselen

20. Voorgeschiedenis van hemorragische diathese of bekende coagulopathie (waaronder heparine-geïnduceerde trombocytopenie), recente bloedende maagzweer of gastro-intestinale bloeding, of niet bereid zijn bloedtransfusie te ondergaan

21. Lopende behandeling met systemische anticoagulantia (waaronder factor Xa-blokkers, trombineblokkers, warfarine) vóór de procedure

Bekende contra-indicatie voor:

22. MRI of gebruik van gadolinium [creatinineklaring (CrCl) < 30 ml/min, niet-compatibel implantaat, claustrofobie]

23. Heparine, varkensvlees, varkensproducten of contrastmedia

24. Implantatie van een drug-eluting stent

Algemeen:

25. Deelname in de actieve behandel- of follow-upfase van een ander klinisch onderzoek van een onderzoeksgeneesmiddel of hulpmiddel waarvan het primaire eindpunt niet is bereikt.

26. Een orgaanafwijking, concomitante ziekte (bijv. psychiatrische ziekte, ernstig alcoholisme, drugsverslaving, ernstige kanker, lever- of nierziekte) met een levensverwachting van ≤ 2 jaar, of een andere afwijking waarvan de aanwezigheid of de behandeling invloed kan hebben op de uitvoering van het onderzoek of die naar het oordeel van de onderzoeker en/of de medische waarnemer van de sponsor een onacceptabel risico vormt voor de patiënt in het onderzoek.

27. Proefpersoon heeft andere medische, sociale of psychologische problemen die naar het oordeel van de onderzoeker het vermogen van de proefpersoon aantasten om schriftelijke toestemming te geven en/of om te voldoen aan de onderzoeksprocedures, waaronder de follow-up-CMR*s.

28. Proefpersoon behoort tot een kwetsbare groep [kwetsbare patiëntengroepen

worden gedefinieerd als personen met een verstandelijke handicap, personen in een verpleeghuis, kinderen, arme mensen, dakloze mensen, mensen die een zwervend bestaan leiden, vluchtelingen en mensen die permanent niet in staat zijn geïnformeerde toestemming te geven. Kwetsbare groepen kunnen ook leden van een groep met een hiërarchische structuur omvatten, zoals universiteitsstudenten, ondergeschikt ziekenhuis- en laboratoriumpersoneel, werknemers van de sponsor, militairen en gedetineerden].

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-09-2021
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Impella CP® hart pomp
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-05-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	NL74153.078.21