

Vroegtijdige mitraalklepreparatie versus watchful wating bij asymptomatische patiënten met een ernstige, mitralisklepinsufficiëntie; een multicenter, gerandomiseerde trial.

Gepubliceerd: 22-01-2013 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Het vergelijken van vroege mitralisklep reparatie en watchful waiting.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41282

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Dutch AMR

Aandoening

- Hartklepaandoeningen

Synoniemen aandoening

lekkende hartklep, mitralisklepinsufficiëntie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: ICIN (KNAW)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Asymptomatische mitralisklepinsufficiëntie, DutchAMR, Vroegtijdig opereren, Watchful waiting

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt zal berekend worden als 'time to first event'. Het

primaire eindpunt van de studie is een samengesteld eindpunt bestaande uit:

- cardiovasculaire mortaliteit
- congestief hartfalen*
- hospitalisatie in het kader van niet-fatale cardiovasculaire gebeurtenissen (gedefinieerd als: stroke/cerebrovasculair accident (CVA), atriumfibrilleren* (permanent of leidend tot hospitalisatie) en/of reoperatie na electieve mitralisklepreparatie.

* het optreden van:

- congestief hartfalen of atriumfibrilleren in de watchful waiting arm, resulterend in een klasse I of IIa indicatie voor electieve MV chirurgie en
- post-operatief congestief hartfalen of atriumfibrilleren of reoperatie binnen 30 dagen na electieve MV chirurgie (zeer waarschijnlijk gerelateerd aan MV chirurgie en niet direct levensbedreigend) zal niet meegeteld worden als een eindpunt.

Dood is cardiovasculaire mortaliteit, tenzij er bewijs is voor een andere

doodsoorzaak.

Congestief hartfalen is een klinische diagnose van hartfalen en/of dient noodzakelijk behandeld te worden met diuretica medicatie.

Volgens de World Health Organisation (WHO) definitie kunnen we stroke definiëren als: 'snelle ontwikkeling van klinische symptomen van een focale (of globale) verstoring van de cerebrale functie, met symptomen die aanhouden voor 24 uur of langer of leidend tot de dood, zonder de waarschijnlijkheid van een andere dan vasculaire oorzaak.

Permanent atriumfibrilleren (AF) is gedefinieerd als: AF aanwezig voor >24 uur.

Secundaire uitkomstmaten

- 'Hoofd' secundaire uitkomsten zijn de eindpunten van de afzonderlijke componenten van het samengestelde primaire eindpunt:

cardiovasculaire mortaliteit, congestief hartfalen, hospitalisatie in het kader van niet-fatale cardiovasculaire gebeurtenissen, verdeeld in de eindpunten: stroke/cerebrovasculair accident (CVA), atriumfibrilleren (permanent of leidend tot hospitalisatie) en/of reoperatie na electieve mitralisklepreparatie.

- 'Exploratieve' secundaire uitkomsten omvatten gegevens over de uitkomst van de afzonderlijke componenten:

incidentie van all-cause mortaliteit, incidentie van myocardinfarct, incidentie van pacemaker-implantatie, incidentie van transient ischemische attack (TIA), incidentie van pulmonale embolie, totale directe en indirecte kosten, kosteneffectiviteit, kwaliteit van leven, echocardiografische parameters, parameters bij inspanningstesten, CMR parameters, paroxysmaal AF (AF aanwezig

voor <24 uur) en bloed BNP waardes.

Myocardinfarct is gedefinieerd als angina pectoris met een stijging van biomarkers (troponine) en ECG veranderingen. Voor de definitie van TIA dienen symptomen bepaald te worden door de neuroloog en bevestigd te worden middels beeldvorming.

Aanvullend wordt gekeken naar het aantal complicaties in de chirurgische groep (zoals re-operatie vanwege een bloeding, pneumonie, resterend of recidiverende mitralisklepinsufficiëntie) en het aantal uitgevoerde operaties in de watchful waiting groep.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Asymptomatische patiënten met een ernstige, organische mitralisklepinsufficiëntie en daarbij een behouden linker ventrikel functie zijn een klinische uitdaging, aangezien wetenschappelijke onderbouwing voor de meest aan te bevelen behandeling ontbreekt. Dit is zichtbaar in de huidige richtlijnen: de Europese richtlijnen pleiten meer voor een conservatieve strategie (*watchful waiting* genaamd) met daarin jaarlijks een echocardiogram, waar de Amerikaanse richtlijnen hun voorkeur uitspreken voor vroegtijdig opereren met als doel het reconstrueren van de mitralisklep middels een mitralisklep reparatie (dit in tegenstelling tot mitralisklep vervanging). Op deze manier wordt gepoogd toekomstige linker ventrikel dysfunctie en klachten te voorkomen.

Uit enkele niet-gerandomiseerde trials blijkt voegtijdige chirurgie een gunstige uitkomst te geven. Anderzijds zijn er niet-gerandomiseerde trials die een conservatieve strategie (watchful waiting) beschrijven als een veilig toe te passen behandeling en waarvoor bewezen is dat de perioperatieve uitkomst goed is indien de follow-up van patiënten nauwkeurig wordt uitgevoerd. Aangezien niet-gerandomiseerd onderzoek enkele nadelen heeft, is een gerandomiseerde trial voor de vergelijking van deze twee besproken behandelstrategieën zeer essentieel.

Doel van het onderzoek

Het vergelijken van vroege mitralisklep reparatie en watchful waiting.

Onderzoeksopzet

Multicenter, prospectieve, gerandomiseerde trial.

Na informed consent worden patiënten random ingedeeld in ofwel: 1) watchful waiting, ofwel 2) vroegtijdige mitralisklep reparatie.

Op baseline wordt, net als gebruikelijk is in de dagelijkse kliniek, bij patiënten een echocardiogram, holter registratie, inspanningstest (VO2 max) en routine labonderzoek (zoals BNP bepaling) uitgevoerd. Verder wordt een CMR onderzoek gedaan en zal een kwaliteit van leven-formulier (QOL-formulier) worden ingevuld. Middels echocardiografisch en CMR core-lab reading worden de ernst van de mitralisklepinsufficiëntie en de functie van de linker ventrikel bepaald.

In beide groepen zal een klinische follow-up van minimaal 5 jaar plaatsvinden, overeenkomstig met de klinische praktijk zoals deze door de ESC richtlijnen geadviseerd wordt. Naast reguliere controles en onderzoeken bij de eigen behandelend cardioloog (standaardzorg) zal op 1 jaar (+/- 3 weken), 3 jaar (+/- 3 weken) en 5 jaar (+/- 3 weken) een extra studiegerelateerd bezoek in een van de studiecentra gepland worden. Tijdens dit follow-up onderzoek wordt een echocardiogram, holter registratie, inspanningstest en labonderzoek uitgevoerd. Ook wordt patiënten gevraagd wederom een QOL-formulier in te vullen. Na 5 jaar (+/- 3 weken) vindt verder nog een herhaling van het echocardiografisch en CMR onderzoek plaats, gevolgd door core-lab reading.

Elke 6 maanden (+/- 3 weken) zullen patiënten daarnaast opgebeld worden voor een telefonisch consult. Nog 5x extra zal verder een vragenlijst per post worden opgestuurd naar de patiënten.

Extra informatie zal indien nodig nog door de onderzoekers opgevraagd kunnen worden bij de verwijzende centra.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie zal vroege mitralisklep reparatie zijn vergeleken met een 'watchful waiting' behandelstrategie.

Inschatting van belasting en risico

Alle patiënten zullen worden behandeld volgens de huidige ESC richtlijnen. Dit heeft als gevolg dat het toegenomen peri-operatieve risico wordt afgewogen tegen een bekende uitkomst. Deelname aan deze trial houdt in dat patiënten door randomisatie in de vroegtijdige profylactische operatie groep (mitralisklep reparatie) terecht komen, of in de conservatieve behandelingsgroep (watchful waiting) en in het laatste geval indien noodzakelijk chirurgisch behandeld

zullen worden. Van belang is dat patiënten in de chirurgie groep door de mitralisklepreparatie blootgesteld zullen worden aan een mortaliteitsrisico van 0-2.8% op 30 dagen na de mitralisklepreparatie. Het hartteam zal vooraf patiënten met een hoger risico excluderen. Patiënten in de conservatieve behandelingsgroep zullen blootgesteld worden aan het risico op verslechtering van de linker ventrikel waarde, het risico op een uiteindelijk minder goed te opereren klep en/of een toegenomen operatierisico. Op dit moment zijn er over deze risico's geen data beschikbaar in de literatuur.

Follow-up van deelnemende patiënten is gelijk aan de dagelijkse klinische praktijk en omvat zodoende echocardiografisch onderzoek, laboratoriumtesten, holter monitoring en een inspanningstest. Zeldzame maar ernstige complicaties tijdens een inspanningstest is in 1 op de 10.000 patiënten gedocumenteerd. Dit aantal kan eenvoudig verminderd worden door vooraf een rust ECG af te nemen en nauwkeurig de medische voorgeschiedenis en risicofactoren te bestuderen. Naast de gebruikelijke onderzoeken zal voor de Dutch AMR trial een follow-up bezoek gepland worden in een van de studiecentra op 12 maanden (+/- 3 weken), 36 maanden (+/- 3 weken) en 60 maanden (+/- 3 weken). Tijdens deze controles zal tevens echocardiografisch onderzoek plaatsvinden, een holter registratie, inspanningstest, core lab reading en wordt daarnaast de patiënt gevraagd een kwaliteit van leven-formulier (QOL formulier) in te vullen. Aanvullende diagnostische testen omvatten bloedonderzoek, hetgeen uitgevoerd wordt middels een venapunctie en een CMR onderzoek met contrast op baseline en na 5 jaar (+/- 3 weken) follow-up, hetgeen niet meer complicaties geeft dan de ballast van een magnetisch veld en een risico van <1% op (milde) complicaties na contrast toediening. CMR onderzoek met contrast is verder gecontraïndiceerd in patiënten met een matige tot ernstige nierfunctie stoornis (eGFR minder dan 30 mL/min) en zal zodoende dan ook niet bij deze studiepatiënten plaatsvinden. Tevens wordt geen CMR onderzoek uitgevoerd in patiënten met metalen implantaten, claustrofobie of zwangeren. Deze patiënten kunnen echter wel blijven deelnemen aan de Dutch AMR studie.

Naar aanleiding van bovenstaande kan geconcludeerd worden dat het Dutch AMR programma voor de deelnemende patiënt een matig verhoogd risico oplevert.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100

Utrecht 3584 CX

NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
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)

- 18-75 jaar.
- Asymptomatische patiënten. 'Asymptotisch' is gedefinieerd als de afwezigheid van subjectieve beperkingen bij inspanning of klachten die geuit worden door de patiënt en bevestigd worden door de behandelend cardioloog.
- Ernstige, organische mitralisklepinsufficiëntie. 'Ernstige organische mitralisklepinsufficiëntie' is gedefinieerd als niet-ischemische mitraliskleplekkage met een organische oorzaak (intrinsieke kleplesie) zoals bepaald bij echocardiografisch core-lab reading en gebaseerd op de criteria van de ESC richtlijnen voor de definitie van ernstige mitralisklepinsufficiëntie. Als praktische overweging kunnen verwijzende cardiologen gebruik maken van een op de ESC gebaseerde index die eerder in ons core-lab gevalideerd is (Jansen et al, Practical echocardiographic semi-quantitative scoring system to determine severity of mitral regurgitation. Abstract presentatie op ESC EUROECHO Congress 2011 en Voorjaarscongres 2012 Nederlandse Vereniging voor Cardiologie).
- Behouden linker ventrikel functie. *Behouden linker ventrikel functie* is gedefinieerd als een linker ventrikel ejectie fractie van >60% en een linker ventrikel eind-systolische dimensie van <45 mm.
- De kans op reparatie van de mitralisklep dient meer dan 90% te zijn, vastgesteld door een lokaal hart team bestaande uit een cardioloog en een cardiothoracaal chirurg.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Pulmonale hypertensie (>50 mmHg in rust).
- Atriumfibrilleren, dan wel op een 12-lead ECG of holter-monitoring.
- Lichamelijke ongeschiktheid om chirurgie te ondergaan, hetgeen wordt bepaald door het hart team.
- Andere levensbedreigende morbiditeit.
- Op voorhand een hoger te verwachten chirurgisch risico volgens het hart team.
- Patiënten met een matige tot ernstige nieraandoening (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van minder dan 30 mL/min).
- Flail leaflet met daarbij een linker ventrikel eind systolische diameter (LVESD) van ≥ 40 mm

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	13-05-2013
Aantal proefpersonen:	250
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2013
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	NL39851.041.12