

REPRISE III: Herpositioneerbare percutane vervanging van vernauwde aortaklep via implantatie van het Lotus* Valve System - gerandomiseerde klinische evaluatie

Gepubliceerd: 19-12-2014 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

Evalueren van de veiligheid en werkzaamheid van het Lotus* Valve System voor transkatheter-aortaklepverving (TAVI) bij symptomatische deelnemers met gecalcificeerde, ernstige aangeboren aortastenose en beschouwd als patiënten met een extreem of...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44639

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

REPRISE III

Aandoening

- Hartklepaandoeningen
- Hart therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

Symptomatische aorta hartklep stenose, Vernauwde aorta hartklep.

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Boston Scientific Cooperation International

Overige ondersteuning: Boston Scientific Corporation.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Aorta Lotus Hartklep Systeem, Herpositioneerbaar, Percutaan, Vervanging

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair veiligheidseindpunt: samenstelling van mortaliteit ongeacht de oorzaak, beroerte, levensbedreigende en ernstige bloedingsvoorvallen, acuut nierfalen stadium 2 of 3 of ernstige vasculaire complicaties na 30 dagen.

Primair werkzaamheidseindpunt: samenstelling van mortaliteit ongeacht de oorzaak, invaliderende beroerte of matige of sterkere of paravalvulaire aortaregurgitatie (op basis van totale laboratoriumbeoordeling) na 1 jaar.

Secundaire uitkomstmaten

Secundair eindpunt: matige of sterkere paravalvulaire aortaregurgitatie (op basis van totale laboratoriumbeoordeling) na 1 jaar.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De incidentie van aortastenose (AS), die het vaakst voorkomt in hoog bejaarden, neemt toe als gevolg van de vergrijzing van de wereldwijde bevolking en het ontbreken van medicamenteuze behandelingen te voorkomen, te stoppen, of effectief te vertragen het stenotisch proces. Er wordt geschat dat bijna 5% van de ouderen ≥ 75 jaar AS hebben en de prevalentie zal naar verwachting toenemen als gevolg van de vergrijzing. Aortastenose is geassocieerd met hoge sterftecijfer en complicaties na het verschijnen van symptomen.

De standaard van zorg voor AS patiënten die geen ernstige comorbiditeit hebben is chirurgische aortaklepvervanging (SAVR), waarvan is aangetoond dat het de symptomen vermindert en de overleving verbeterd. Tussen 1999 en 2011 is het percentage van chirurgische AVR voor ouderen in de Verenigde Staten gestegen en de resultaten zijn verbeterd. Echter, tot een derde van de patiënten met ernstige AS worden niet behandeld met SAVR vanwege hun comorbiditeit en daaropvolgende peri-operatieve risico (bijvoorbeeld leeftijd, linker ventriculaire disfunctie, enz.). Met standaard medische therapie, kan mortaliteit na 1 jaar bij deze patiënten wel 50% bedragen. Percutane transluminale aorta valvuloplastie, die werd geïntroduceerd als alternatief voor SAVR bij ouderen en / of hoog-chirurgische-risico patiënten, kan symptomatische verlichting en / of tijdelijke verbetering bieden, maar biedt geen definitieve behandeling bij patiënten met een ernstige gecalcificeerde AS. Het is ook geassocieerd met relatief hoge mortaliteit en complicaties percentage.

Transcatheter aortaklep vervanging (TAVR) is onlangs naar voren gekomen als een minder invasieve behandeling strategie bij personen die geen geschikte kandidaten zijn voor open-hart chirurgie en meer dan 60.000 transcatheter aortaklep protheses zijn wereldwijd geïmplant. Patiënten met ernstige aortastenose ondergaan een gezamenlijke interdisciplinaire screening, inclusief uitgebreide multimodale beeldvorming, voorafgaand aan de procedure aanbeveling. Omdat bestaande chirurgische risico scores onvolkomen het risico karakteriseren, overwegen centrum Hart Teams ook andere co-morbiditeit en de patiënt broosheid. Hoewel niet goed gevangen genomen door een van de standaard risico-scores, helpen deze extra maatregelen om een patiëntenpopulatie meer volledig te karakteriseren die mogelijk profiteert van TAVR.

Transcatheter aortaklep vervanging werd in eerste instantie uitgevoerd door een retrograde transfemorale benadering en een antegrade transapicale benadering. Twee extra retrograde benaderingen, transaortale door de stijgende aorta en trans-subclavia, werden vervolgens beschreven. Bewijs van de veiligheid van de procedure met behulp van een ballon ontplooiing of een zelf-ontplooiende bioprothetische hartklep is snel verzameld door observationele studies, device-specifieke registers en nationale registers. In de gerandomiseerde Plaatsing van Aorta Transcatheter Valves (PARTNER) studie, patiënten ongeschikt voor chirurgische klepvervanging die TAVR onderging met een ballon-ontplooiing device ervaarden een aanzienlijke vermindering van de mortaliteit en herhaalde hospitalisatie in vergelijking met degenen die een conventionele medische behandeling kregen op 1 en 2 jaar en een hoge-chirurgische-risico patiënten die een TAVR of chirurgische vervanging kregen hadden een soortgelijke sterfterisico. In het gerandomiseerde VS CoreValve Hoog Risico Studie, TAVR met een zelf-ontplooiende transcatheter aorta-klep bioprothese werd geassocieerd met een significant hogere mate van overleving na 1 jaar in vergelijking met SAVR.

Een onlangs gepubliceerde expert consensus document staat **TAVR als een

redelijk alternatief voor SAVR in AS patiënten met een hoog operatierisico en een daaropvolgende consensus document schetst selectie van patiënten voor TAVR. Het potentieel van TAVR als een behandelingsoptie voor een groot aantal patiënten met AS heeft geresulteerd tot aanzienlijke vooruitgang in de technologie met als doel de procedure te vereenvoudigen en bijwerkingen te minimaliseren. Gestandaardiseerde eindpunt definities werden in 2011 (VARC-170), gepubliceerd door de Valve Academic Research Consortium (Varc) en bijgewerkt in 2012 (Varc-271).

Doel van het onderzoek

Evalueren van de veiligheid en werkzaamheid van het Lotus* Valve System voor transkatheter-aortaklepvervangings (TAVI) bij symptomatische deelnemers met gecalcificeerde, ernstige aangeboren aortastenose en beschouwd als patiënten met een extreem of hoog risico op chirurgische aortaklepvervangings.

Onderzoeksopzet

REPRISE III is een prospectief, multicenter, 2:1 gerandomiseerd (Lotus Valve System versus een commercieel beschikbaar CoreValve transkatheter-aortaklepvervangingsysteem), gecontroleerd onderzoek dat is opgezet om de veiligheid en werkzaamheid te evalueren van het Lotus Valve System voor TAVI bij symptomatische deelnemers met gecalcificeerde, ernstige aangeboren aortastenose en met een hoog of extreem risico op chirurgische aortaklepvervangings (SAVR - Surgical Aortic Valve Replacement).

Er wordt een niet-gerandomiseerde inrolfase met alleen het onderzoeksapparaat voorzien voor centra die nog geen ervaring hebben met het implanteren van de Lotus-klep; elk van deze centra zal minstens 2 inrolgevallen uitvoeren voorafgaand aan de start van de randomisatie. Gegevens van de inroldeelnemers zullen apart van de gerandomiseerde populatie worden samengevat. Inroldeelnemers worden niet opgenomen in de analyse van de eindpunten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De gerandomiseerde groep zal bestaan uit twee groepen: één groep komt in aanmerking voor TAVR met de Lotus-klep en de andere groep komt in aanmerking voor TAVR met de CoreValve. Gemiddeld 2 van elke 3 patiënten zal gerandomiseerd worden in de groep Lotus. De andere patiënten in de CoreValve groep.

Inschatting van belasting en risico

De last van deelname aan deze studie kan gerelateerd worden aan de jaarlijkse follow-up bezoek gedurende 5 jaar na de implantatie. Aan de ene kant zijn deze geplande follow-up bezoeken positief voor de patiënten omdat ze van zeer dichtbij gevolgd zullen worden, anderzijds kunnen deze jaarlijkse nacontroles

als een last ervaren worden omdat ze gepland zijn tot 5 jaar na de implantatie in een strikte timewindow. Patiënten zullen ook worden gevraagd om op regelmatige tijdstippen (baseline, 30 dagen, 6 maanden, 1 jaar, 3 jaar en 5 jaar) Kwaliteit van Leven vragenlijsten in te vullen. Dit kan ook als een last ervaren worden door de patiënten die deelnemen aan de studie. De last van andere geplande onderzoeken is afhankelijk van de dagelijkse praktijk binnen de ziekenhuis. Voor zover zijn de geplande onderzoeken per studieprotocol deel van de routine onderzoeken in de dagelijkse praktijk, ze zijn geen extra last voor de patiënten die deelnemen aan de studie.

De mogelijke risico's en bijwerkingen van het deelnemen aan deze studie zijn hierboven vermeld in sectie E. Patiënten die deelnemen aan dit onderzoek zijn onderworpen aan dezelfde risico's gedeeld door alle patiënten die een vergelijkbaar type device krijgen, maar die niet in deze studie zitten. Er kunnen ook extra risico's of bijwerkingen zijn die onbekend zijn op dit moment. Als gevolg van de bovengenoemde complicaties, kan medische, percutane of chirurgische interventie noodzakelijk zijn, inbegrip van re-operatie en vervanging van de Lotus * Valve. Dergelijke complicaties kunnen fataal zijn. De Lotus * Valve is een device in onderzoek, er blijft onzekerheid over de risico's van het ervaren van sommige of alle van de hierboven genoemde complicaties. Er kunnen risico's zijn die op dit moment onbekend zijn.

Contactpersonen

Publiek

Boston Scientific Cooperation International

Knowles Drive 160
Los Gatos CA 95032
US

Wetenschappelijk

Boston Scientific Cooperation International

Knowles Drive 160
Los Gatos CA 95032
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)

IC1. De proefpersoon heeft gedocumenteerde ernstige stenose in een natieve aorta met verkalking en een initiële AVA van $\leq 1,0 \text{ cm}^2$ (of AVA-index van $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) en een gemiddelde drukgradiënt van $\geq 40 \text{ mm Hg}$ of jet velocity $\geq 4,0 \text{ m/s}$, gemeten aan de hand van echocardiografie en/of invasieve hemodynamica.

IC2. De proefpersoon heeft een gedocumenteerde aortale-annulusomvang van $\geq 20 \text{ mm}$ en $\leq 27 \text{ mm}$ op basis van diagnostische beeldvorming die voor de procedure door het centrum is uitgevoerd (en is bevestigd door de Case Review Committee [CRC]), en deze wordt bij een beschikbare omvang van zowel test- als controlehulpmiddel als behandelbaar beschouwd.

IC3. De proefpersoon heeft een symptomatische aortaklepstenose met NYHA functionele klasse $\geq \text{II}$.

IC4. Er bestaat overeenstemming bij het hartteam (hetgeen moet bestaan uit een interventioneel arts en een hartchirurg die onderzoek doet op de locatie) dat er voor de proefpersoon een hoog of extreem hoog risico bestaat bij het vervangen van de hartklep (zie opmerking hieronder voor de definities van extreem en hoog risico, het vereiste niveau van chirurgische beoordeling, en CRC-bevestiging) en dat TAVR gepast is. Daarnaast heeft de proefpersoon ten minste een van het volgende:

- Society of Thoracic Surgeons (STS)-score $\geq 8\%$ -OF-
- Indien STS < 8 , heeft de proefpersoon ten minste een van de volgende aandoeningen:
 - *Hostile chest*
 - Porseleinen aorta
 - Ernstige pulmonale hypertensie ($> 60 \text{ mm Hg}$)
 - Eerdere radiotherapie van de thorax
 - Risico voor grafts van CABG-operatie bij een nieuwe operatie
 - Ernstige longziekte (extra zuurstof benodigd, FEV1 $< 50\%$ van voorspelling, DLCO $< 60\%$, ander bewijs van ernstige pulmonale functiestoornis)
 - Neuromusculaire aandoening die een risico vormt voor mechanische ventilatie of revalidatie na chirurgische vervanging van de aortaklep
 - Orthopedische aandoening die een risico vormt voor revalidatie na chirurgische vervanging van de aortaklep
 - Child-klasse A of B leveraandoening (proefpersonen met aandoeningen van child-klasse C komen niet in aanmerking voor deze test)

- Frailty zoals aangegeven door ten minste een van de volgende: 5 meter lopen > 6 seconden, Katz ADL-score 3/6 of minder, Queteletindex < 21, zit in rolstoel, kan niet onafhankelijk wonen
- Leeftijd $\geq$ 90 jaar
- Ander bewijs dat de proefpersoon een hoog of extreem risico loopt bij het chirurgisch vervangen van de klep (CRC moet bevestigen dat er overeenstemming bestaat met het hartteam dat de patiënt aan de definitie van hoog of extreem risico voldoet)

IC5. De beoordeling door het hartteam (dat moet bestaan uit een hartinterventiearts en een ervaren hartchirurg) heeft uitgewezen dat het zeer aannemelijk is dat de proefpersoon baat zal hebben van vervanging van de hartklep.

IC6. De proefpersoon (of wettelijke vertegenwoordiger) begrijpt de vereisten voor het onderzoek en de procedures voor de behandeling, en heeft schriftelijk toestemming gegeven.

IC7. De proefpersoon, een familielid en/of wettelijke vertegenwoordiger gaat/gaan akkoord en de proefpersoon is in staat om voor alle vereiste geplande follow-upbezoeken naar het ziekenhuis te komen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

EC1. De proefpersoon heeft een congenitale unicuspidale of bicuspidale aortaklep.

EC2. De proefpersoon had binnen 30 dagen voor de indexprocedure een acuut myocardiinfarct (gedefinieerd als Q-wave MI of non-Q-wave MI met totale verhoging van de CK-waarden $\geq$ twee keer normaal bij aanwezigheid van CK-MB-verhoging en/of verhoging van troponine).

EC3. De proefpersoon heeft in de afgelopen 6 maanden voor inschrijving een cerebrovasculair accident of een transient ischemic attack (TIA) gehad.

EC4. De proefpersoon heeft een aandoening aan de nieren in het eindstadium of heeft een GFR < 20 (op basis van de Cockcroft-Gault-formule).

EC5. De proefpersoon heeft reeds een aorta- of mitralisklepprothese.

EC6. De proefpersoon heeft ernstige (4+) aorta-, tricuspidalis- of mitralisregurgitatie.

EC7. Bij de proefpersoon is een spoedoperatie nodig, ongeacht de reden.

EC8. De proefpersoon heeft een geschiedenis van endocarditis binnen 6 maanden van de indexprocedure of er is actieve systemische infectie of sepsis aangetoond.

EC9. Bij de proefpersoon is via echocardiografie aangetoond dat er zich nieuwe intracardiale vegetatie of intraventriculaire of paravulvulaire trombus heeft gevormd die behandeld dient te worden.

EC10. Bij de proefpersoon is Hgb < 9 g/dl, trombocytentelling < 50.000 cellen/mm³ of > 700.000 cellen/mm³ of aantal witte bloedcellen < 1000 cellen/mm³.

EC11. De proefpersoon dient na de implantatieprocedure chronisch met anticoagulantia te worden behandeld en mag ten minste 1 maand lang niet worden behandeld met warfarine (andere anticoagulantia zijn in de eerste maand niet toegestaan) als tegelijkertijd aspirine of clopidogrel wordt toegediend.

EC12. De proefpersoon heeft een gastro-intestinale bloeding gehad waarvoor de afgelopen 3 maanden ziekenhuisopname of een transfusie was vereist, of heeft een andere klinisch significante bloedingsdiathese of coagulopathie waardoor behandeling met de vereiste

aggregatieremmers onmogelijk is, of weigert transfusies.

EC13.De proefpersoon heeft een bekende overgevoeligheid voor contrastmiddelen die niet toereikend met medicatie kan worden onderdrukt, of bekende overgevoeligheid voor aspirine, alle P2Y12-remmers, heparine, nikkel, tantaal, titaan of polyurethaan.

EC14.De levensverwachting van de proefpersoon wordt ten tijde van de inschrijving door de onderzoeker ingeschat op minder dan 12 maanden vanwege niet-cardiale, comorbide omstandigheden.

EC15.De proefpersoon heeft hypertrofische obstructieve cardiomyopathie.

EC16.De proefpersoon zal binnen 30 dagen voor de indexprocedure een therapeutische, invasieve, hart- of vaatprocedure ondergaan (behalve aortoalvuloplastiek met een ballon of implanteren van pacemaker, hetgeen is toegestaan).

EC17.De proefpersoon heeft een onbehandelde coronaire hartziekte die volgens de behandelend arts klinisch significant is en revascularisatie vereist.

EC18.De proefpersoon heeft een ernstige functiestoornis van het linker ventrikel met een ejectiefractie < 20%.

EC19.De proefpersoon is in cardiogene shock of vertoont hemodynamische instabiliteit waarvoor inotropische ondersteuning of mechanische ondersteuningshulpmiddelen vereist zijn.

EC20.De proefpersoon lijdt aan een ernstige vasculaire aandoening die veilige toegang onmogelijk maakt (bijv. aneurysma met trombus die niet veilig kan worden gepasseerd, sterke kronkeling, aanzienlijke vernauwing van de abdominale aorta, ernstige *unfolding* van de thoracale aorta of symptomatische aandoening van de carotis of wervels).

EC21.De proefpersoon heeft een dik (> 5 mm) uitstekend of verzweerd atheroom in de aortaboog.

EC22.De toegang tot de arterie bij de proefpersoon is niet acceptabel voor de plaatsingssystemen van de test- en controlehulpmiddelen zoals vastgelegd in de instructies voor gebruik van die hulpmiddelen.

EC23.De proefpersoon heeft momenteel problemen met verslaving (bijv. alcohol etc.).

EC24.De proefpersoon doet mee aan een ander hulpmiddel- of geneesmiddelonderzoek dat nog niet het primaire eindpunt heeft bereikt.

EC25.De proefpersoon heeft een onbehandelde stoornis in het geleidingssysteem (bijv. tweedegraads atrioventriculair blok van type II) die volgens de behandelend arts klinisch significant is en de implantatie van een pacemaker vereist. Inschrijving is toegestaan na implantatie van een permanente pacemaker.

EC26.De proefpersoon heeft een ernstige vorm van dementie waardoor deze tot veel niet meer in staat is.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	28-05-2015
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Lotus Valve systeem
Registratie:	Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-05-2016
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	NL50236.078.14