

Vroege detectie van CTEPH na acute longembolie met hulp van een nieuw niet-invasief screeningsalgoritme

Gepubliceerd: 07-01-2016 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

De primaire doelstelling is het bevestigen van de hoge sensitiviteit van de *CTEPH rule-out criteria* voor het uitsluiten van CTEPH in het klinisch beloop na een acute longembolie in een prospectieve uitkomst studie. De secundaire doelstellingen zijn...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Falen van de hartfunctie
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON46977

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De InShape 2 studie

Aandoening

- Falen van de hartfunctie
- Longvaataandoeningen
- Embolieën en trombose

Synoniemen aandoening

CTEPH, hoge bloeddruk in de longslagader door chronische embolieën

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Afdelingsbudget

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CTEPH, Longembolie, Screenen, Voorspellen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de sensitiviteit van de *CTEPH rule-out criteria* voor de aanwezigheid van CTEPH in het klinisch beloop van een acute longembolie, als bepaald door het aantal patiënten bij wie binnen 18 maanden na normale uitslag van de *CTEPH rule-out criteria* alsnog CTEPH wordt geconstateerd.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten zijn:

- 1) De 2-jaar incidentie van CTEPH in de studiepopulatie
- 2) Het aantal additionele relevante diagnoses dat wordt geconstateerd bij de echocardiografieën verricht naar aanleiding van een afwijkende *CTEPH rule-out criteria* uitslag;
- 3) Kosten effectiviteit van het screeningsalgoritme
- 4) De c-statistiek en de reclassificatietabel van het gebruiken van de automatische ECG beoordeling tov de handmatige ECG beoordeling.
- 5) De kappa-statistiek van de beoordeling van RV/LV ratio in de CT-longembolieën door 2 onafhankelijke onderzoekers.
- 6) Prevalentie van de zes radiologische voorspellers van CTEPH (aan de hand van de InShape III studie) en correlatie hiervan met het InShape II screeningsalgoritme.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Met een geschatte incidentie in Nederland van 0,7-1.0 per 1.000 inwoners per jaar zijn longembolieën een frequent voorkomende aandoening. Naast kortetermijn complicaties als embolie gerelateerde sterfte en bloedingen als gevolg van de behandeling, bestaan er ook langetermijn complicaties, zoals pulmonale hypertensie als gevolg van niet geheel opgeloste longembolieën. Deze zogenoemde chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH) is een zeer ernstige aandoening die gepaard gaat met aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit, met name als niet tijdig gestart wordt met een adequate behandeling: bij tijdige diagnose kan in veel gevallen de aandoening door middel van een operatie genezen worden.

CTEPH wordt gekarakteriseerd door pulmonale hypertensie veroorzaakt door obstructie van de arteria pulmonalis en haar aftakkingen door chronische intraluminaire trombi. Dit gaat gepaard met een karakteristieke arteriopathie, verhoogde vaatweerstand en progressief rechterhartfalen. De precieze incidentie van CTEPH na een longembolie staat hevig ter discussie: hoog kwalitatieve studies rapporteerden uiteenlopende schattingen van 0.5% tot 4.0% binnen twee jaar na een longembolie diagnose, sterk afhankelijk van de criteria waarmee de studiepatiënten geselecteerd waren. Hoewel een vroege diagnose en tijdig ingestelde behandeling de prognose van patiënten met CTEPH sterk kan verbeteren, geven internationale toonaangevende richtlijnen geen aanbevelingen over hoe lang en op welke manier patiënten na een longembolie gevolgd moeten worden. De voornaamste reden hiervoor is het ontbreken van wetenschappelijke onderbouwing voor screeningsprogramma's gericht op CTEPH.

Zonder een specifiek screeningsprogramma is het opsporen van CTEPH na een acute longembolie uitdagend daar er geen specifieke klachten of symptomen van CTEPH zijn: de meeste patiënten rapporteren symptomen van hartfalen zoals benauwdheid of neiging tot flauwvallen, maar de ernst van de symptomen verschilt sterk tussen individuele patiënten. Daarnaast kan een vergevorderd ziektestadium zich nog manifesteren met subtiele klachten. Tenslotte is benauwdheid een zeer specifieke klacht, die ook kan passen bij tal van andere aandoeningen als longemfyseem, astma, bloedarmoede, hartfalen door andere oorzaken, overgewicht en deconditionering na de ziekenhuisopname voor de longembolie. Door al deze onzekerheden is er te weinig structurele aandacht voor CTEPH, wat resulteert in belangrijke onderdiagnostiek: zelfs bij een *werkelijke* ziekte incidentie van 0.5% na een acute longembolie, zouden er jaarlijks in Nederland 560 tot 800 nieuwe ziektegevallen van CTEPH moeten zijn (bij een geschatte longembolie incidentie in Nederland van 0,7-1.0 per 1.000 inwoners). Cijfers uit de belangrijkste verwijs- en behandelcentra van pulmonale hypertensie en CTEPH liggen een stuk lager met 50 tot 80 nieuwe diagnoses per jaar. Al met al is er internationale consensus dat alle longembolie patiënten ergens in het beloop

van hun ziekte geëvalueerd moeten worden op het ontwikkelen van CTEPH, om onderdiagnostiek te voorkomen. De meest optimale manier waarop dat dient te gebeuren is echter niet bekend.

De gouden standard voor de CTEPH diagnose, de zogenaamde conventionele arteria pulmonalis katheterisatie, is een duur en invasief onderzoek. Daarmee is het onethisch en onpraktisch dit onderzoek in te zetten als eerste screeningstest in patiënten die een longembolie hebben doorgemaakt. Een echografie van het hart is de screeningstest van keuze bij verdenking op alle vormen van pulmonale hypertensie. Echter, een studie waarin alle longembolie patiënten in de jaren na deze diagnose werden onderworpen aan dit onderzoek toonde aan dat de opbrengst van deze strategie in geen verhouding stond met de kosten die hieraan verbonden waren. In de zoektocht naar een eenvoudige en kosteneffectieve manier om patiënten te selecteren bij wie enerzijds CTEPH kan worden uitgesloten en bij wie anderzijds verder kostbaar en meer invasief onderzoek wel geïndiceerd en kosteneffectief is, heeft onze onderzoeksgroep in het kader van de *InShape studie* een eenvoudig algoritme ontwikkeld, dat gebaseerd is op een elektrocardiogram (ECG) en een NT-proBNP bloedtest.

In een case-control studie van 160 longemboliepatiënten met klachten die zouden kunnen passen bij CTEPH maar bij wie deze diagnose uitgesloten was, en 82 patiënten met aangetoonde CTEPH, bleek dat een normale NT-proBNP bloedwaarde en een ECG zonder 3 specifieke kenmerken, de zogenaamde *CTEPH rule-out criteria*, nauwkeurig onderscheid maakte tussen deze twee patiënt groepen. De sensitiviteit van dit algoritme was 94% (95%CI 86-98%), de specificiteit 65% (95% CI 56-72%); met deze getallen zou in een fictieve patiëntengroep met een CTEPH prevalentie van 10% de negatief voorspellende waarde nog steeds boven de 99% zijn.

De *CTEPH rule-out criteria* zijn zeer recent verder bestudeerd in een post-hoc analyse van een Duitse cohort studie bestaande uit 134 opeenvolgende patiënten die waren gediagnosticeerd met en behandeld voor een acute longembolie. De *CTEPH rule-out criteria* werden in alle patiënten toegepast. Tevens ondergingen alle patiënten een echocardiografie, om CTEPH uit te sluiten of aan te tonen. Drieënzestig patiënten (47%) hadden een normale *CTEPH rule-out criteria* uitslag. Bij 61 van deze patiënten (97%) werden ook geen aanwijzingen voor CTEPH bij echocardiografie geconstateerd. De 2 overige patiënten hadden zeer beperkte afwijkingen op de echo. Omdat zij gedurende 2 jaar lang symptoomloos bleven, en herhaalde echocardiografie niet verslechterde, werd geconcludeerd dat deze twee patiënten geen CTEPH hadden ontwikkeld. Bij zes patiënten werd CTEPH vastgesteld. Al deze 6 patiënten scoorden positief op tenminste één van de *CTEPH rule-out criteria*. De sensitiviteit van de *CTEPH rule-out criteria* om CTEPH uit te sluiten was dus 100% (6 van de 6 patiënten geïdentificeerd). Tevens bleek de overeenstemming tussen de twee onafhankelijk en geblindeerde onderzoekers die de ECG's van de patiënten beoordeelden zeer goed met een kappa-waarde van 0.97.

Omdat de eerste studie een case-control opzet had, en de tweede studie een post-hoc analyse was, dienen de *CTEPH rule-out criteria* prospectief bestudeerd te worden voordat er een definitieve uitspraak kan worden gedaan over de zekerheid van de afwezigheid van CTEPH bij een normale uitslag van deze criteria. Zodra deze prospectieve validatiestudie succesvol voltooid is, komt er voor het eerst een goed gevalideerde, eenvoudige en goedkope test beschikbaar die kan worden toegepast in alle longemboliepatiënten in de eerste maanden van behandeling. Zo kunnen alle gevallen van CTEPH gestandaardiseerd, effectief en in een vroeg stadium opgespoord worden.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is het bevestigen van de hoge sensitiviteit van de *CTEPH rule-out criteria* voor het uitsluiten van CTEPH in het klinisch beloop na een acute longembolie in een prospectieve uitkomst studie.

De secundaire doelstellingen zijn:

- 1) Het vaststellen van de kosteneffectiviteit van een op de *CTEPH rule-out criteria* gebaseerd screeningsprogramma naar CTEPH in het klinisch beloop van een acute longembolie, door het wegen van de kosten van het aantal onterecht positieve uitslagen van de *CTEPH rule-out criteria* tegen de baten van zowel het aantal geïdentificeerde patiënten met een behandelbaar stadium van CTEPH, als het aantal relevante alternatieve diagnoses die bij de echocardiografieën worden vastgesteld. Hiervoor zal een vooraf vastgesteld kosten-effectiviteitsmodel worden toegepast.
- 2) Het nauwkeurig vaststellen van de incidentie van CTEPH na acute longembolie in een voor Nederland representatieve populatie.
- 3) Het vaststellen van de aanvullende waarde van een volautomatische ECG vector analyse bovenop de handmatige ECG beoordeling
- 4) Het vaststellen van de inter-observer variabiliteit van het berekenen van de RV/LV ratio op een CT-longembolie.
- 5) Beoordeling van de prevalentie van radiologische aanwijzingen voor CTEPH in de studiepopulatie.

Onderzoeksopzet

Opeenvolgende patiënten bij wie de diagnose longembolie gesteld is, die voldoen aan de in- en exclusie criteria, en die in het kader van standaard medische zorg drie tot zes maanden na diagnose longembolie worden gecontroleerd op de polikliniek van de deelnemende ziekenhuizen, kunnen aan de studie deelnemen. Tijdens dit controle bezoek zal de behandelend arts in het kader van standaard zorg altijd een uitvoerige anamnese afnemen en lichamelijk onderzoek uitvoeren. Indien de patiënten toestemming geven voor studiedeelnahme zal bovenop alle standaard zorg die de behandelend arts noodzakelijk acht, de patiënt onderworpen worden aan een ECG en een NT-proBNP bloedtest. De arts zal zelf het ECG beoordelen, de bloedtest wordt regulier uitgevoerd in de klinisch chemisch

laboratoria van alle deelnemende ziekenhuizen. De ECG zullen worden beoordeeld op de aanwezigheid van de volgende drie criteria: 1) rSR* or rSr* patroon in afleiding V1, 2) R:S >1 in afleiding V1 met R >0.5mV en 3) QRS-as >90°. (13;15) Een abnormale NT-proBNP bloedtest is gedefinieerd als een bloedwaarde boven de voor geslacht en leeftijd vastgestelde normwaarde door de leverancier van de bloedtest en het ziekenhuislaboratorium. De *CTEPH rule-out criteria* worden als *normaal* afgegeven als de NT-proBNP waarde normaal is, en geen van de ECG criteria aanwezig zijn. In ieder ander geval zal de testuitslag *positief* zijn.

Patiënten zonder klachten passend bij CTEPH en een normale uitslag van de *CTEPH rule-out criteria* zullen 18 maanden later worden opgeroepen voor een nieuw vraaggesprek, lichamelijk onderzoek en echocardiografie (figuur 1). Patiënten mét klachten passend bij CTEPH en een normale uitslag van de *CTEPH rule-out criteria* zullen 6 maanden later worden opgeroepen voor een nieuwe evaluatie van de *CTEPH rule-out criteria*. Indien de criteria normaal blijven volgt 12 maanden later een echocardiografie. Indien de criteria op dat moment positief gescoord worden, volgt meteen echocardiografie (figuur 1). Alle patiënten die op moment van studie inclusie een positieve uitslag hebben van de *CTEPH rule-out criteria* zullen meteen worden onderworpen aan echocardiografie (figuur 1).

Alle echocardiografieën zullen gestandaardiseerd worden verricht door ervaren laboranten of cardiologen, en beoordeeld door cardiologen die ervaring hebben met diagnose van pulmonale hypertensie volgens de vooropgestelde criteria van de European Society of Cardiology (ESC). De echo uitslag spreekt van *geen pulmonale hypertensie* in geval van systolische gradiënt over de tricuspidalis-klep >2.8 m/s; en geen rechter ventrikel / linker ventrikel diameter ratio >1,0 afvlakking van het interventriculaire septum (linker ventricular excentriciteit index >1.1 in systole en/of diastole), rechter ventrikel acceleratie tijd <105 msec en/of midsystole notching, vroeg diastolisch pulmonale regurgitatie >2,2m/sec, PA diameter >25 mm, inferior cava diameter >21 mm met verminderde inspiratoire collaps (<50 % bij een snif or <20 % bij rustige inspiratie), of rechter atrium oppervlak (einde van de systole) >18 cm². De aanwezigheid van pulmonale hypertensie wordt *mogelijk* geacht in geval van en afwijkende score bij een van bovenstaande. In geval van mogelijke of waarschijnlijke aanwezigheid van pulmonale hypertensie zal de patiënt in het kader van standaard klinische zorg verdere diagnostische testen ondergaan om de ernst en oorzaak van de pulmonale hypertensie vast te stellen. Dit proces zal worden begeleid door de wekelijks samenkomende multidisciplinaire *pulmonale hypertensie werkgroep* van het LUMC en het VUmc.

Alle vastgestelde gevallen van CTEPH zullen volgens de geldende nationale en internationale aanbevelingen worden doorverwezen naar een tertiair verwijscentrum voor CTEPH (VUmc voor de Nederlandse centra) voor optimale behandeling. Dit gebeurt buiten studieverband.

Inschatting van belasting en risico

nvt

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2300RC
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2300RC
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) Alle patiënten met een geobjectiveerde diagnose van acute longembolie die tenminste drie maanden zijn behandeld met adequate therapeutische antistolling;

7 - Vroege detectie van CTEPH na acute longembolie met hulp van een nieuw niet-invas ... 24-05-2025

- 2) Mondelinge en schriftelijke toestemming om mee te werken aan de studie;
- 3) Leeftijd ≥ 18 jaar;

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Bekende CTEPH of pulmonale hypertensie van andere origine;
- 2) Bekende (echografisch bevestigde) NYHA klasse 3 of 4 chronisch hartfalen ten gevolge van linkszijdig ventriculair systolische disfunctie met een EF van $<50\%$, linkszijdig ventriculair diastolische disfunctie van ten minste graad 2 of significant kleplijden;
- 3) Bekend eindstadium nierfalen (eGFR <15 ml/min) of nierfunctie vervangende therapie;
- 4) Iedere somatische of psychische comorbiditeit die het zeer onwaarschijnlijk maakt dat de patiënt alle studie procedures zal doorlopen, of waardoor de levensverwachting bij aanvang van de studie minder dan 6 maanden is.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-02-2016
Aantal proefpersonen:	240
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2016

Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-03-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-06-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-05-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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

NCT02555137
NL54450.058.15

Resultaten

Einddatum onderzoek: 22-01-2020

Totaal aantal deelnemers: 239

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries