

Cardiale CT voor therapeutische stratificatie in vermeende ernstige aortaklep stenose met lage gradiënt en behouden linker ventrikel ejectie fractie

Gepubliceerd: 30-12-2019 Laatste bijgewerkt: 21-12-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is om te evalueren of TAVI de inspanningstolerantie verbeterd in patiënten met een echocardiografisch vermeende ernstige AS met een lage mean gradient ($\pm$ 50%, die gereclassificeerd worden middels CT hart van een...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Hartklepaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON48239

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CAPTURE AS

Aandoening

- Hartklepaandoeningen

Synoniemen aandoening

ernstige vernauwing van de aortaklep

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: OLVG

Overige ondersteuning: OLVG en Medtronic

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Aortaklepstenose, CT, Ejectie fractie, Gradiënt

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De co-primaire eindpunten van dit onderzoek zijn:

Verandering in inspanningscapaciteit, gemeten via hartlong inspanningstest (CardioPulmonary Exercise Test; CPET) en 6 minuten loop test (6 MWT) van baseline tot 6 maanden in patienten met een lage gradient ernstige AS met behouden LVEF, die gereclassificeerd zijn van een ernstige naar een matige AS op grond van hybride CT hart/echocardiografie met een fusie-AVA van 1.0-1.2 cm².

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten van dit onderzoek zijn in patienten met een lage gradient ernstige AS met behouden LVEF, die gereclassificeerd zijn van een ernstige naar een matige AS op grond van hybride CT hart/echocardiografie met een fusie-AVA van 1.0-1.2 cm² of >1.2 cm² en patienten die een persisterend ernstige AS houden met een fusie-AVA <1.0 cm²:

*Verandering in NYHA classificatie en kwaliteit van leven (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) vragenlijst) van baseline tot 6 maanden.

*Verandering in echocardiografische structurele en functionele karakteristieken van baseline tot 6 maanden met de volgende parameters:

LV dimensies, volumina en wanddikte

LV systolische en diastolische functie

Linker atrium dimensies en functie

Rechter ventrikel (RV) dimensies, volumina en wanddikte

RV systolische en diastolische functie

Piek arteria pulmonalis druk

*Verandering in plasma waardes van natriuretische peptiden van baseline tot 6 maanden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Degenaratieve aortaklepstenose (AS) is de meest voorkomende hartklepafwijking in Europa en de Verenigde Staten en betreft ongeveer 2% tot 4% van de mensen ouder dan 65 jaar. Dit correspondeert met ongeveer 3 miljoen mensen met een AS in Europa. In 20% van deze mensen treedt progressie op naar een symptomatische ernstige AS. Een onbehandelde symptomatische ernstige AS gaat gepaard met een sterk verhoogd risico op overlijden. Volgens de huidige Europese richtlijnen bestaat een indicatie voor aortaklepvervangning indien sprake is van een symptomatische ernstige AS of indien sprake is van een asymptomatische ernstige AS in combinatie met een verminderde systolische linkerventrikel (LV) functie met een LV ejectiefractie (LVEF) van $< 50\%$. Een aortaklepvervangning kan zowel chirurgisch (via een open hart operatie) of percutaan (via een katheter techniek, waarbij een kunstklep via een katheter opgevoerd wordt, meestal via de lies slagader, en vervolgens op zijn plaats wordt gebracht) verricht worden. Deze percutane techniek wordt transcatheter aortic valve implantation (TAVI) genoemd en is minder invasief dan de klassieke chirurgische aortaklepvervangning, omdat er bij de TAVI procedure geen open hart operatie noodzakelijk is. De 1-jaars resultaten van chirurgische aortaklepvervangning en aortaklepvervangning via TAVI zijn even goed.

Echocardiografie speelt de meest voorname rol in het vaststellen van een ernstige AS. Middels echocardiografie wordt o.a. het aortakleppoppervlak (AVA) berekend en de drukgradient over de aortaklep bepaald (mean gradient). Er is conclusief sprake van een ernstige AS bij een AVA $< 1.0 \text{ cm}^2$ in combinatie met

een hoge mean gradient >40 mmHg en een hoge snelheid over de aortaklep >4 m/s. Bij een AVA tussen $1.0-1.5$ cm² wordt gesproken over een matige AS. Dit gaat tevens gepaard met een mean gradiënt <40 mmHg.

In 30-45% van de patiënten met een vermeende ernstige AS en behouden LVEF $>/- 50\%$ is sprake van discrepantie tussen de AVA en mean gradient. In deze patiënten is namelijk sprake van een AVA <1.0 cm², passend bij een ernstige AS en een lage mean gradient <40 mmHg, niet passend bij een ernstige AS. Deze patiënten hebben vaak een concentrisch verdikte LV met verminderde LV compliantie en hoge vullingsdrukken, waarbij hun symptomen (mede) veroorzaakt kunnen worden door diastolisch hartfalen. De lage mean gradient <40 mmHg kan dan verklaard worden door een klein LV slagvolume. Chirurgische aortaklepverving bij patiënten met een concentrisch verdikte LV met diastolische dysfunctie gaat vaak gepaard met een fors verhoogd peroperatief risico op morbiditeit en zelfs mortaliteit, terwijl peroperatief de mate van aortaklep verkalking mee lijkt te vallen. De klachten die deze patiënten ervaren, lijken dan eerder verklaard te kunnen worden door diastolisch hartfalen dan door de AS. Anderzijds, kan de lage mean gradient bij deze patiënten mogelijk verklaard worden door de relatieve onnauwkeurigheid van echocardiografie om de juiste oppervlakte van de LV uitstroombaan (LVOT) te bepalen. Deze LVOT oppervlakte speelt een belangrijke rol in het berekenen van de AVA. Het verrichten van een CT scan van het hart kan in deze situatie een uitkomst bieden, aangezien de juiste oppervlakte van de LVOT zeer nauwkeurig middels CT hart bepaald kan worden. Dit leidt in veel gevallen tot een aanpassing van de AVA (fusie-AVA), waarbij een substantieel deel van de patiënten gereclassificeerd wordt van een ernstige naar een matige AS met een fusie-AVA van $1.0-1.5$ cm². Het is momenteel onbekend of het veilig is om een aortaklepverving uit te stellen bij patiënten met een echocardiografisch vermeende ernstige AS met behouden LVEF $>/- 50\%$ en mean gradient <40 mmHg, die middels fusie-AVA gereclassificeerd zijn van een ernstige naar een matige AS met fusie-AVA $1.0-1.5$ cm². Daarnaast is het onbekend wat het effect is van aortaklepverving op klachten en inspanningscapaciteit van patiënten met een echocardiografisch vermeende ernstige AS met behouden LVEF $>/- 50\%$ en mean gradient <40 mmHg, die middels fusie-AVA gereclassificeerd zijn van een ernstige naar een matige AS met fusie-AVA $1.0-1.5$ cm².

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is om te evalueren of TAVI de inspanningstolerantie verbeterd in patiënten met een echocardiografisch vermeende ernstige AS met een lage mean gradient (<40 mmHg) en behouden LVEF $>/- 50\%$, die gereclassificeerd worden middels CT hart van een ernstige AS naar een matige AS met fusie-AVA $1.0-1.2$ cm². De inspanningstolerantie zal bepaald worden via een 6 minuten loop test en via een hartlong inspanningstest (cardiopulmonary exercise test; CPET).

Daarnaast zal dit onderzoek evalueren of het veilig is om een aortaklepverving via TAVI uit te stellen in patiënten met een

echocardiografisch vermeende ernstige AS met een lage mean gradient (<40 mmHg) en behouden LVEF $\geq 50\%$, die gereclassificeerd worden middels CT hart van een ernstige AS naar een matige AS met fusie-AVA >1.2 cm².

Tevens wordt de inspanningstolerantie vergeleken tussen patienten, die verwezen worden voor TAVI op grond van een fusie-AVA <1.0 cm² en $1.0-1.2$ cm² en patienten die conservatief behandeld worden met een fusie-AVA >1.2 cm².

Onderzoeksopzet

Het betreft een fase II, single-center, niet gerandomiseerde studie, waarbij patienten verwezen naar het Hartteam OLVG in verband met een vermeende ernstige AS, geselecteerd worden indien voldaan wordt aan de volgende criteria:

1. Echocardiografische AVA <1.0 cm²
2. Lage mean transvalvulaire aortaklep gradient (LG; <40 mmHg).
3. Behouden LVEF $\geq 50\%$
4. Normale flow (NF) (slagvolume index (SVi) ≥ 35 ml/m²) of lage flow (LF) (SVi <35 ml/m²).

Geselecteerde patienten zullen verwezen worden voor cardiale CT ter beoordeling van hoeveelheid kalk in de aortaklep (Calcium score) en de oppervlakte van de LV uitstroombaan (LVOT). De middels CT hart verkregen LVOT oppervlakte wordt geïntegreerd in de echografische continuïteitsvergelijking, waardoor de fusie-AVA wordt verkregen. Deze fusie-AVA wordt gebruikt voor therapeutische stratificatie.

Tevens wordt middels deze CT scan beoordeeld of een patient in aanmerking kan komen voor een eventuele TAVI procedure.

Inschatting van belasting en risico

Geïnccludeerde patienten ondergaan eenmalig een CT scan van het hart. Ook als patienten niet wensen deel te nemen aan dit onderzoek kan het nodig zijn om deze CT scan te verrichten voor een betere inschatting van de ernst van de aortaklepvernauwing.

Specifiek voor het onderzoek zal op 2 momenten (baseline en na 6 maanden) een echocardiogram, bloedonderzoek, inspanningstesten (CPET en 6 MWT) en vragenlijsten worden verricht cq afgenomen.

Een eventuele aortaklepvervanging zal via een TAVI worden verricht in plaats van chirurgie. TAVI is minder risicovol dan een chirurgische aortaklepvervanging in de groep patienten met een concentrisch verdikte LV met klein LV slagvolume en diastolische dysfunctie.

Een risico in de groep patienten die op grond van een fusie-AVA >1.2 cm² conservatief worden behandeld, bestaat uit progressie van symptomen indien de AS progressief ernstiger wordt. Conservatief behandelde patienten worden

nauwgezet poliklinisch en echocardiografisch vervolgd en indien sprake is van een toename van de mean gradient naar >40 mmHg, zal alsnog een TAVI verricht worden.

In deze studie zijn de volgende veiligheids eindpunten opgenomen:

- *Major Adverse Cardiovascular and Cerebral Events (MACCE-) vrije overleving op 6 maanden.
- *Optreden van individuele MACCE componenten van baseline tot 6 maanden.
- *Major Adverse Events (MAE) van baseline tot 6 maanden.
- *Geleidingsstoornissen leidend tot pacemaker implantatie na TAVI van baseline tot 6 maanden.
- *Aortaklep gerelateerde hospitalisaties van baseline tot 6 maanden.
- *Cardiovasculaire sterfte
- *Periprocedurele neurologische schade (TIA, CVA)

Contactpersonen

Publiek

OLVG

Oosterpark 9
Amsterdam 1091 AC
NL

Wetenschappelijk

OLVG

Oosterpark 9
Amsterdam 1091 AC
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. ondertekend informed consent
2. Echografisch ernstige aortaklepstenose met een aortaklep oppervlak $<1.0 \text{ cm}^2$
3. Behouden linkerventrikel ejectie fractie, gedefinieerd als LVEF minstens 50%
4. Lage gemiddelde transvalvulaire aorta druk gradiënt ($<40 \text{ mmHg}$)
5. Leeftijd minimaal 60 jaar
6. Patient heeft een geschikte anatomie voor een transcatheter aortic valve implantation
7. Patient heeft symptomen verdacht voor hartfalen of ernstige aortaklep stenose

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Hypersensitiviteit of contraindicatie voor aspirine, heparine, clopidogrel of sensitiviteit voor contrast media, die niet adequaat medicamenteus behandeld kan worden.
2. Bloed dyscrasieën gedefinieerd als: leukopenie ($\text{WBC} < 1000 \text{ mm}^3$), thrombocytopenie (bloed plaatjes getal $< 50,000 \text{ cellen/mm}^3$), bloedingsneiging in de voorgeschiedenis of coagulopathie.
3. Overig kleplijden, gedefinieerd als meer dan matige aorta klep regurgitatie, en/of meer dan matige mitralisklep regurgitatie en/of stenose.
4. Actieve sepsis, inclusief actieve endocarditis
5. Symptomatische arteria carotis of vertebralis ziekte of succesvolle behandeling van arteria carotis stenose binnen 6 weeks van inclusie.
6. Actieve gastrointestinale (GI) bloeding in de afgelopen 3 maanden
7. Patient weigert bloedtransfusie.
8. Ernstige dementie
9. Geschatte levensduur minder dan 24 maanden door geassocieerde niet-cardiale comorbiditeiten.
10. Andere medische, sociale of psychologische condities die naar de mening van de onderzoeker interfereren met een adequate consent verlening of adherentie aan het protocol door de patient.
11. Verminderde LV functie ($\text{LVEF} < 50\%$)
12. Natieve aortia annulus grootte $< 18 \text{ mm}$ of $> 30 \text{ mm}$ bij baseline diagnostische

beeldvorming

13.Sinus van valsalva diameter <25 mm of sinus van valsalva hoogte <15 mm

14.Concomitante geplande coronaire arteriele bypass graft of additionele klep interventie

15.Hypertrofische obstructieve cardiomyopathie

16.Echocardiografische of CT bewijs van intracardiale massa, thrombus of vegetatie

17.Transarteriele toegang voor een 18 Fr sheath niet mogelijk

18.Patient niet in staat om een 6 minuten loop test te verrichten

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	18-11-2020
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
--------------	------------------

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-12-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United

	(Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	NL68906.100.19