

Onderzoek naar de optimale tijdsplanning voor transkatheteraortaklepimplantatie en percutane coronaire interventie (TAVI PCI-onderzoek)

Gepubliceerd: 08-10-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

Primair doel van dit onderzoek is met een non-inferiority opzet de veiligheid en effectiviteit van aan de hand van iwFR (of vergelijkbare diastolische indicatoren in rust) uitgevoerde volledige revascularisatie na (binnen 1-45 dagen) te vergelijken...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51090

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TAVI PCI

Aandoening

- Overige aandoening
- Hartklepaandoeningen

Synoniemen aandoening

"transkatheteraortaklepimplantatie en percutane coronaire interventie" "hartziekte: klepziekte en kransslagaders"

Aandoening

cardiac disorders --> coronary artery disorders

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: University Zurich, University Zurich (Switzerland); research grant of Edwards Lifesciences SA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cardiologie, optimale tijdsplanning, percutane coronaire interventie, transkatheteraortaklepipplantatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Ernstige schadelijke cardiovasculaire incidenten (MACE) bij 1 jaar,

gedefinieerd als een combinatie van:

- Alle doodsoorzaken
- Niet-fataal myocardiaal infarct (MI)
- Ischemia-gedreven revascularisatie
- Heropname (klep- of procedure-gerelateerd, inclusief hartfalen)
- Levensbedreigende/invaliderende of grootschalige bloeding (volgens VARC-2 (5))

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire resultaten worden getoetst bij ontslag (eerste en tweede opname), na

3 maanden, 1 jaar, 2 jaar en 5 jaar en omvatten:

- Primaire gecombineerde resultaten bij ontslag (eerste en tweede opname), na 3 maanden, 2 jaar en 5 jaar
- Afzonderlijke componenten van het primaire resultaat
- Alle doodsoorzaken en MI

- Alle doodsoorzaken, MI en ischemie-gedreven revascularisatie
- Alle doodsoorzaken, MI, ischemie-gedreven revascularisatie en heropname
- Cardiovasculaire doodsoorzaak
- Cardiovasculaire doodsoorzaak en MI
- Herseninfarct
- Peri-procedurele MI (PCI)
- Peri-procedurele MI (TAVI)
- Ernstige vasculaire complicaties (volgens VARC-2 (5))
- Bloedingen (definitie Bleeding Academic Research Consortium [BARC])
- Kwaliteit van leven (QoL) vastgesteld volgens vragenlijst van Kansas City

Cardiomyopathy (KCCQ) en Toronto Aortic Stenosis Quality of Life-vragenlijst (TASQ)

- Symptoomstatus en verandering van basislijn in symptoom status (classificatie Canadian Cardiovascular Society [CCS] en New York Heart Association [NYHA])

Het volgende secundaire eindpunt zal worden beoordeeld bij ziekenhuisopname voor de tweede procedure, 3 maanden, 1 jaar, 2 jaar, en 5 jaar:

- Kwaliteit van leven (QoL) vastgesteld volgens vragenlijst van Kansas City
- Cardiomyopathy (KCCQ) en Toronto Aortic Stenosis Quality of Life-vragenlijst (TASQ)
- Verandering van verandering in QoL zoals beoordeeld door de KCCQ en de TASQ

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Onbekend is wat de optimale timing is voor coronaire revascularisatie bij patiënten met ernstige aortastenose en begeleidende coronaire arteriële aandoeningen bij wie een vervangende aortaklep wordt geplaatst via een katheter (TAVI).

Recente onderzoeken hebben ruimschoots ondersteunend bewijs opgeleverd voor volledige coronaire revascularisatie bij hemodynamisch stabiele patiënten met acute coronaire syndromen en multiple vaataandoeningen in vergelijking met schuldige laesies die uitsluitend behandeld worden met percutane coronaire interventies (PCI) en optimale medicinale behandeling voor niet-schuldige laesies. (1-4) Aangenomen mag dan ook worden dat coronaire revascularisatie voor coronaire arteriële laesies bij patiënten die TAVI ondergaan betere resultaten oplevert dan uitsluitend optimale medicinale behandeling. Volgens de klinische routine wordt PCI standaard uitgevoerd vóór TAVI, hetgeen wordt ondersteund door observationeel bewijs. Wat de optimale timing is voor PCI bij patiënten die TAVI ondergaan is nog niet onderzocht. Percutane coronaire interventie na TAVI kan het voordeel met zich meebrengen van een geringere kans op vasculaire complicaties en bloedingen en veranderingen in de coronaire fysiologie ten gevolge van aortastenose voorkomen.

Doel van het onderzoek

Primair doel van dit onderzoek is met een non-inferiority opzet de veiligheid en effectiviteit van aan de hand van iwFR (of vergelijkbare diastolische indicatoren in rust) uitgevoerde volledige revascularisatie na (binnen 1-45 dagen) te vergelijken met aan de hand van iwFR (of vergelijkbare diastolische indicatoren in rust) uitgevoerde volledige revascularisatie vóór (binnen 1-45 dagen) TAVI met behulp van de Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve* bij patiënten met ernstige aortastenose en begeleidende coronaire arteriële aandoeningen die in aanmerking komen voor TAVI en PCI door het multidisciplinaire Heart Team.

Onze hypothese luidt dat aan de hand van iwFR (of vergelijkbare diastolische indicatoren in rust) uitgevoerde volledige revascularisatie na TAVI niet inferieur is aan aan de hand van iwFR (of vergelijkbare diastolische indicatoren in rust) uitgevoerde volledige revascularisatie vóór TAVI, indien gebruik wordt gemaakt van de Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve*. Indien aan de hand van iwFR (of vergelijkbare diastolische indicatoren in rust) uitgevoerde volledige revascularisatie na TAVI niet inferieur is, zou dit flexibiliteit opleveren bij de procedurele planning, kunnen de symptomen bij patiënten met ernstige aortastenose vroegtijdig worden bestreden en kan worden bepaald welke uitvoering van de transkatheterhartklep het meest geschikt is voor patiënten met ernstige aortastenose en begeleidende coronaire arteriële aandoeningen. Daarnaast gaat coronaire revascularisatie na TAVI mogelijk gepaard met een geringer risico van vasculaire complicaties en bloedingen, gelet op de noodzaak van duale antistollingsbehandeling na PCI, en kan

veranderingen in de coronaire fysiologie ten gevolge van aortastenose mogelijk voorkomen.

Onderzoeksopzet

TAVI PCI is een door onderzoekers geïnitieerde, gerandomiseerde, multi-center, twee-armige, open-label non-inferiority studie. Patiënten met ernstige aortastenose en begeleidende coronaire arteriële aandoeningen worden in een 1:1 verhouding gerandomiseerd geselecteerd voor volledige coronaire revascularisatie aan de hand van iwFR (instantaneous wave-free ratio)

- 1) vóór (binnen 1-45 dagen) TAVI (Groep 1), of
- 2) na (binnen 1-45 dagen) TAVI (Groep 2)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten die deelnemen aan de studie ondergaan dezelfde TAVI & PCI als alle overige patiënten, aangezien het onderzoek uitsluitend de volgorde van de procedures betreft.

TRANSCATHETER AORTIC VALVE IMPLANTATION (TAVI) De voor dit onderzoek geselecteerde cardiologen die de ingrepen verrichten zijn gekwalificeerd en officieel gecertificeerd. Alle clinici hebben ruime ervaring met de procedures. De aortakleppen worden via een katheter geïmplantatoerd conform de geldende richtlijnen en aanbevelingen. Hierbij wordt de commercieel verkrijgbare ballonopblaasbare Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve> toegepast (zie 8.1.1).(6) Het bepalen van de maat van de prothese wordt overgelaten aan het oordeel van de operator. De Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve>, het bijbehorende plaatsingssysteem en alle componenten worden gebruikt conform de desbetreffende gebruiksinstructies (IFU). Tijdens de ingreep is ten minste 5000 IU of 70 - 100 IU/kg ongefractioneerde heparine nodig om een ACT van >250 seconden te waarborgen. Na TAVI wordt een antistollingsbehandeling met aspirine gegeven. Patiënten geïndiceerd voor orale antistollingsbehandeling worden uitsluitend behandeld met orale antistolling. Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve> De gebruiksinstructies (IFU) voor de Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve> dienen te worden gevolgd en te worden opgenomen in het lokale onderzoeksdoossier. Producent is Edwards Lifesciences LLC, One Edwards Way, Irvine, CA 92614, United States Of America.

PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION (PCI) De voor dit onderzoek geselecteerde onderzoekscardiologen die de ingrepen verrichten zijn gekwalificeerd en officieel gecertificeerd en hebben ruime ervaring met de procedures. De coronaire revascularisatie wordt verricht conform de geldende richtlijnen en aanbevelingen met behulp van CE-gecertificeerde apparatuur.(30) Coronaire revascularisatie dient gepoogd te worden bij alle coronaire arteriële laesies met 40-90% diameterstenose en iwFR (of vergelijkbare diastolische index in rust) $\leq 0,89$ of met >90% diameterstenose op het coronaire angiogram (visuele raming) in een coronaire arterie met $\geq 2,5$ mm diameter. Meting van iwFR (of resting full-cycle ratio [RFR], diastolische hyperemia-free ratio [DFR] of een vergelijkbare diastolische index in rust) is vereist voor het beoordelen van de coronaire arteriële laesies met 40-90% diameter stenose. Ook wordt de onderzoekers verzocht andere rust- en hyperemie-indicatoren te meten, zoals de verhouding tussen de distale druk in rust en de coronaire aortadruk (Pd/Pa), de fractional flow reserve (FFR), kwantitatieve flow ratio (QFR), coronaire flowreserve (CFR) of index van de microcirculatoire weerstand (IMR). Voor

alle patiënten wordt de kwantitatieve flow ratio-analyse offline verricht in het Andreas Grüntzig Coronary Angiography en Physiology Core Lab. Volledige revascularisatie is wenselijk, maar de mate van revascularisatie wordt overgelaten aan het oordeel van de operator die de PCI verricht. Bij alle laesies die zijn geïdentificeerd als geschikt voor PCI bij randomisatie zou coronaire revascularisatie moeten worden uitgevoerd. De locatie van toegang (radiaal of femoraal), het gebruik van intravasculaire beeldvorming (optische coherentietomografie, intravasculaire echografie) en de toepassing van PCI-hulpmiddelen (drug-eluting stents, geneesmiddel-gecoate ballonnen, rotablatie, etc.) worden overgelaten aan het oordeel van de operator. Over het algemeen geldt dat bij chronische totale occlusies (CTO) met voldoende collateralen, PCI uitsluitend zou moeten worden gepoogd, indien dit naar de mening van een ervaren CTO-operator een grote kans van slagen heeft.

Inschatting van belasting en risico

Voor patiënten die deelnemen aan het onderzoek gelden dezelfde risico's en voordelen van de TAVI- & PCI-procedures als voor andere patiënten, aangezien het onderzoek uitsluitend de volgorde van de procedures betreft.

PCI vóór TAVI (Groep 1)

Percutane coronaire interventie vóór TAVI kan een lagere ischemische belasting tijdens de implantatie van de klep en rapid pacing opleveren, maar levert wel een verhoogd risico op bloedingen op wanneer na PCI duale antistollingsmiddelen worden toegediend. Bij twee meta-analyses (zie 4.1 ACHTERGROND EN UITGANGSPUNTEN), leverde revascularisatie vóór TAVI geen klinisch voordeel op wat betreft de klinische resultaten (28, 29) en ging het gepaard met een verhoogde kans op ernstige vasculaire complicaties en mortaliteit.(28) In lijn met deze conclusies werd PCI kort voor TAVI in verband gebracht met een verhoogde kans op kleinere bloedingen en vasculair letsel ten opzichte van PCI verricht op afstand in een retrospectief cohortonderzoek.(26) Deze studies zijn echter beperkt vanwege de relatief kleine omvang en het retrospectieve karakter van de opzet en observaties.

PCI na TAVI (Groep 2)

Percutane coronaire interventie na TAVI gaat mogelijk gepaard met een kleinere kans op vasculaire complicaties en bloedingen en veranderingen in de coronaire fysiologie, maar is mogelijk gerelateerd aan een verhoogd ischemisch risico tijdens de implantatie van de klep en rapid pacing

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Raemistrasse 100
Zürich 8091
CH

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Raemistrasse 100
Zürich 8091
CH

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)

- Patiënten ≥ 18 jaar met ernstige aortastenose en begeleidende coronaire arteriële aandoeningen die in aanmerking komen voor transfemorale TAVI met een Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve* via transfemorale toegang en PCI door het multidisciplinaire Heart Team
- Ernstige aortastenose gedefinieerd als aortic valve area (AVA) $\leq 1,0$ cm² en/of een gemiddelde drukgradiënt ≥ 40 mmHg (echocardiografie) en ten minste een van de volgende klachten:
 - 1 Dyspneu
 - 2 Anginasymptomen
 - 3 Syncope
 - 4) Verminderde ventriculaire ejectiefractie links $< 50\%$, symptomen of tensiedaling tijdens inspanningstest of aanwezigheid van hoog-risicocriteria (piek transaorta stroomsnelheid $> 5,5$ m/s, ernstige klepcalcificatie, progressie piek transaorta stroomsnelheid $\geq 0,3$ m/s per jaar of ernstige pulmonaire hypertensie met systolische pulmonaire arteriële tensie > 60 mmHg) volgens

huidige richtlijnen(6)

- Laesie in ten minste een coronaire arterie met 40-90% diameterstenose en iwFR $\leq 0,89$ of $>90\%$ diameter stenose op coronair angiogram (volgens visuele inschatting) in een coronaire arterie met een diameter van $\geq 2,5$ mm en trombolysie in Myocardial Infarction (TIMI) flow grade III, geschikt geacht voor PCI binnen 45 dagen voor of na TAVI.
- Geïnformeerde toestemming op schrift

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- TAVI via transapicale, subclaviculaire of transaortale toegang
- Opname wegens acuut myocardiinfarct binnen 30 dagen voor randomisatie
- Electieve coronaire revascularisatie binnen 3 maanden voor randomisatie
- Eerdere coronaire bypass grafting (CABG)
- Syntax-score I ≥ 33
- Alle contra-indicaties voor duale antistollingsbehandeling met aspirine en een P2Y12-remmer (clopidogrel, ticagrelor of prasugrel), uitgezonderd patiënten met orale antistollingsmiddelen
- Geplande open hart ingreep
- Vastgestelde zwangerschap ten tijde van de inclusie
- Levensverwachting <1 jaar op grond van overige ernstige niet-cardiale aandoeningen
- Deelname aan een andere klinische studie met een product in onderzoek
- Acute COVID-19 infectie
- Patiënt met eerder behandelde aortavernauwing

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 24-01-2022
Aantal proefpersonen: 100
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Edwards SAPIEN 3 transcatheter hartklep
Registratie: Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-10-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-07-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-11-2023
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
ClinicalTrials.gov	NCT04310046
CCMO	NL76284.078.21