

# Een prospectief, gerandomiseerd, gecontroleerd, multi-center onderzoek voor beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van transkatheter aortaklepimplantatie bij vrouwelijke patiënten die lijden aan ernstige symptomatische aortastenose die aortaklepvervangning vereist

Gepubliceerd: 24-08-2020 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van transkatheter aortaklepimplantatie (TAVI) in vergelijking met operatie bij vrouwelijke patiënten met ernstige symptomatische aortastenose.

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Beëindigd             |
| <b>Type aandoening</b>      | Hartklepaandoeningen  |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON54270

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

RHEIA (gerandomiseerd onderzoek bij vrouwen allemaal met aortastenose)

### Aandoening

- Hartklepaandoeningen
- Hart therapeutische verrichtingen

## **Synoniemen aandoening**

ernstige symptomatische aortastenose; ernstige hartklep aandoening

## **Betreft onderzoek met**

Mensen

## **Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** Optimapharm Deutschland GmbH (formerly: SSS International Clinical Research GmbH)

**Overige ondersteuning:** Edwards Lifesciences, Nyon, Switzerland, Medical devices Industry: Edwards Lifesciences; Nyon; Switzerland

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** Aortestenose, SAVR (chirurgische aortaklepverving), TAVI (transkatheter aortakleplantatie)

## **Uitkomstmaten**

### **Primaire uitkomstmaten**

Klinische werkzaamheid samengesteld eindpunt bij 1 jaar na de procedure:

- sterfte door alle oorzaken
- alle beroerte (invalidierend en niet-invalidierend)
- hernieuwde ziekenhuisopname (klepgerelateerd of proceduregerelateerd of verergering congestief hartfalen)

### **Secundaire uitkomstmaten**

Aanvullende gecombineerde eindpunten m.b.t. veiligheid en werkzaamheid

1. overlijden of alle beroerte bij 30 dagen en 1 jaar
2. overlijden of invaliderende beroerte bij 30 dagen en 1 jaar
3. overlijden of invaliderende beroerte of hernieuwde ziekenhuisopname bij 1 jaar

Aanvullende afzonderlijke eindpunten m.b.t. veiligheid en werkzaamheid

1. sterfte (door alle oorzaken & cardiovasculair) bij 30 dagen en 1 jaar
  2. beroerte (invaliderend en niet-invaliderend) bij 30 dagen en 1 jaar
  3. hernieuwde ziekenhuisopname (klepgerelateerd of proceduregerelateerd of verergering congestief hartfalen) bij 30 dagen en 1 jaar
  4. duur van index ziekenhuisopname
  5. verkeerde combinatie prothese-patiënt bij 30 dagen
  6. nieuw begin atriumfibrilleren bij 30 dagen en 1 jaar
  7. vasculaire complicaties (zwaar) bij 30 dagen en 1 jaar
  8. bloedingscomplicaties (levensbedreigend, invaliderend of zwaar) bij 30 dagen en 1 jaar
  9. myocardinfarct bij 30 dagen en 1 jaar
  10. acuut nierletsel stadium II/III (AKIN-classificatie) bij 30 dagen, niervervangende behandeling bij 1 jaar
  11. implantatie van nieuwe permanente pacemaker als gevolg van nieuwe of verslechterde geleidingsstoornissen bij 30 dagen en 1 jaar
  12. New York Heart Association (NYHA)-klasse bij 30 dagen en 1 jaar
  13. hemodynamische beoordeling van klepprestaties middels echocardiografie voor aortaklepstenose en aortaklepregurgitatie (paravalvulair & centraal) bij 30 dagen en 1 jaar
  14. cognitieve functie (MMSE, NIHSS, modified Rankin Scale)
  15. kwetsbaarheidsbeoordeling bij 30 dagen en 1 jaar
  16. gezondheidsstatus zoals beoordeeld door vragenlijsten m.b.t. kwaliteit van leven
- KCCQ bij 30 dagen en 1 jaar

- SF-12 bij 30 dagen en 1 jaar

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Recente grote meta-analyses en een groot retrospectief onderzoek van het STS / ACC TVT-register toonden verbeterde overleving bij vrouwelijke versus mannelijke aortasclerosepatiënten die TAVI ondergingen ondanks hun hoge leeftijd en verhoogde percentages van ernstige peri-procedurele vasculaire complicaties, bloedingen en beroertes. Deze gendergerelateerde patiëntprofielverschillen zijn ook aanwezig in multicenter cohorten over de hele wereld.

Een recente meta-analyse toonde aan dat TAVI, vergeleken met SAVR, in verband werd gebracht met een significante relatieve risicoreductie van 13% bij 2-jarige mortaliteit, een voordeel dat meer uitgesproken was bij vrouwen en patiënten die transfemorale TAVI ondergingen.

### Doel van het onderzoek

Ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van transkatheter aortakleplantatie (TAVI) in vergelijking met operatie bij vrouwelijke patiënten met ernstige symptomatische aortastenose.

### Onderzoeksopzet

Patiënten worden willekeurig 1:1 gerandomiseerd om TAVI- of SAVR-aortakleplanting te ontvangen. Voor de TAVI-procedure worden Edwards SAPIEN 3 THV-systeem Model 9600 TFX (20, 23, 26 en 29 mm) of SAPIEN 3 Ultra THV-systeem Model 9750 TFX (20, 23, 26) met de bijbehorende transfemorale toedieningssystemen gebruikt, voor SAVR een commercieel verkrijgbare chirurgische bioprothetische klep.

Patiënten zullen de volgende bezoeken ondergaan: screening, procedure, post-procedure, kwijting, 30 dagen, 6 maanden (telefonisch contact) en 1 jaar.

### Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden 1:1 gerandomiseerd om ofwel transkatheter aortakleplanting (TAVI) of aortakleplanting met een commercieel verkrijgbare chirurgische bioprothetische klep te krijgen.

### Inschatting van belasting en risico

Onderzoeken en procedures worden uitgevoerd volgens de klinische routine, er zijn geen aanvullende studiespecifieke lasten voor een patiënt. Deelname aan het onderzoek houdt geen extra risico's in dan die bekend zijn voor de TAVI- en SAVR-procedure. Deze risico's en bijwerkingen variëren van patiënt tot patiënt, afhankelijk van de algemene gezondheidstoestand van de patiënt.

## Contactpersonen

### Publiek

Optimapharm Deutschland GmbH (formerly: SSS International Clinical Research GmbH)

Landsberger Str. 23/25  
Germering 82110  
DE

### Wetenschappelijk

Optimapharm Deutschland GmbH (formerly: SSS International Clinical Research GmbH)

Landsberger Str. 23/25  
Germering 82110  
DE

## 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)

Kandidaten voor dit onderzoek moeten voldoen aan alle volgende criteria voor opname:

1. Vrouwelijke patiënten met ernstige aortastenose als volgt:

- zeer ernstige AS (klasse I indicatie voor AVR):

jetsnelheid  $\geq 4,0$  m/s

of matige gradiënt  $\geq 40$  mmHg met AVA  $\leq 1,0$  cm<sup>2</sup>

of AVA index  $\leq 0,6$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>

OF

- gering ernstige AS (klasse I/IIa indicatie van AVR)

jetsnelheid  $< 4,0$  m/s en matige gradiënt  $< 40$  mmHg en AVA  $\leq 1,0$  cm<sup>2</sup> en AVA

index  $\leq 0,6$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> met bevestiging van ernstige AS door: matige gradiënt  $\geq 40$

mmHg op dobutamine stress echocardiografie en/of calciumscore aortaklep  $\geq 1200$

AU op CT-scan zonder contrast.

Opmerking: kwalificerende echo moet korter dan 90 dagen voorafgaande aan randomisatie gemaakt zijn

EN

- NYHA-functieklasse  $\geq$  II

OF

- inspanningstest die een beperkte inspanningscapaciteit, abnormale BP-respons of aritmie laat zien

2. Leeftijd  $\geq 18$  jaar (voor LUMC:  $\geq 70$  jaar)

3. De onderzochte patiënt is geïnformeerd over de aard van het onderzoek, stemt in met de voorwaarden ervan en heeft schriftelijk toestemming na uitleg gegeven zoals goedgekeurd door de commissie voor medische ethiek van het betreffende klinische centrum.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

1. Patiënt is geen kandidaat voor zowel chirurgische als transkatheter aortaklepverving.

2. Natuurlijke aorta annulusgrootte ongeschikt voor maten 20, 23, 26 of 29 mm THV op basis van 3D-beeldvormingsanalyse

3. Iliofemorale vaateigenschappen die een veilige plaatsing van de inbrengschacht zouden uitsluiten.

4. Bewijs van een acuut myocardiinfarct  $\leq 1$  maand (30 dagen) vóór randomisatie

5. Aortaklep is unicuspidale, bicuspidale of is niet-gecalcificeerd

6. Ernstige aortaregurgitatie ( $>3+$ )

7. Een gelijktijdige klepaandoening die interventie vereist

8. Eerdere mechanische of bioprothetische klep op enige positie. (van belang, mitralisering is geen uitsluiting).

9. Complexe kransslagaderaanandoening:

- onbeschermde linker hoofdstamstenose

- syntax-score  $> 32$  (in afwezigheid van eerdere revascularisatie)

- beoordeling van het hartteam dat optimale revascularisatie niet kan worden uitgevoerd
  - 10. Symptomatische hals- of wervelslagader-aandoening of succesvolle behandeling van carotisstenose minder dan 30 dagen vóór randomisatie
  - 11. Leukopenie (WBC < 3000 cellen/ml), anemie (Hgb < 9 g/dl), trombocytopenie (PLT < 50.000 cellen/ml), geschiedenis van bleedingsdiathese of coagulopathie of hypercoagulabiliteit.
  - 12. Hemodynamische of respiratoire instabiliteit die inotropische ondersteuning, mechanische beatmaking of mechanische hartassistentie vereist minder dan 30 dagen vóór randomisatie
  - 13. Hypertrofische cardiomyopathie met obstructie (HOCM)
  - 14. Ventriculaire disfunctie met LVEF < 30%
  - 15. Bewijs door cardiale beeldvorming (echo, CT en/of MRI) van intracardiale massa, trombus of vegetatie
  - 16. Antitrombotische/anticoagulatie-behandeling tijdens of na de klepimplantatieprocedure kan niet worden verdragen of er is een aandoening aanwezig die dit verhindert
  - 17. Beroerte of TIA (transient ischemic attack) minder dan 90 dagen vóór randomisatie
  - 18. Nierinsufficiëntie (eGFR < 30 ml/min met behulp van de Cockcroft-Gault formule) en/of niervervangende behandeling
  - 19. Actieve bacteriële endocarditis minder dan 180 dagen vóór randomisatie
  - 20. Ernstige longaandoening (FEV1 < 50%) of momenteel aan zuurstof thuis
  - 21. Ernstige pulmonale hypertensie (bijv. PA systolische druk  $\geq$  2/3 systemische druk)
  - 22. Geschiedenis van cirrose of een andere actieve leveraandoening
  - 23. Significante abdominale of thoracale aorta-aandoening (zoals porseleinen aorta, aneurysma, ernstige calcificatie, aortacoarctatie enz.) die een veilige doorvoer van het inbrengsysteem of canulatie en aortotomie voor chirurgische AVR zou uitsluiten.
  - 24. 'Hostile chest' of aandoeningen of complicaties van voorgaande operaties die een veilige hernieuwde operatie uitsluiten (bijv. mediastinitis, stralingsschade, abnormale borstwand, adhesie van aorta of IMA aan borstbeen, enz.)
  - 25. Patiënt weigert bloedproducten
  - 26. BMI > 50 kg/m<sup>2</sup>
  - 27. Geschatte levensverwachting < 24 maanden
  - 28. Absolute contra-indicaties of allergieën voor geïodeerd contrastmiddel die niet adequaat met premedicatie kunnen worden behandeld
  - 29. Immobiliteit die voltooiing van onderzoeksprocedures zou kunnen verhinderen
  - 30. Momenteel deelnemend aan een onderzoeksstudie voor een geneesmiddel of ander hulpmiddel
  - 31. Zwangerschap of borstvoeding
- Opmerking: Studies die een verlengde follow-up nodig hebben voor producten die onderzoeksproducten waren, maar sindsdien commercieel beschikbaar zijn gekomen, worden niet beschouwd als onderzoeksstudies. Observatie-onderzoeken worden niet

als uitsluitend beschouwd

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

### Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 19-12-2020

Aantal proefpersonen: 80

Type: Werkelijke startdatum

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Aortaklep. SAPIEN 3 of SAPIEN 3 Ultra voor de arm "TAVI".  
Elke in de handel verkrijgbare aortaklep v

Registratie: Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-08-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-03-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO  
Datum: 11-04-2023  
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           | ID             |
|--------------------|----------------|
| ClinicalTrials.gov | NCT04160130    |
| CCMO               | NL72657.058.20 |