

Trans-Katheter aortaklep vervanging om het linker ventrikel te ontlasten in patiënten met vergevorderde hartfalen: een gerandomiseerd onderzoek (TAVR-UNLOAD)

Gepubliceerd: 04-04-2017 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

Het doel van deze studie is om de veiligheid en het werkzaamheid te evalueren van TAVR via de transfemorale route bij patiënten met hartfalen en matige aortastenose in vergelijking met alleen optimale hartfalen therapie, met betrekking tot...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54518

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TAVR-UNLOAD

Aandoening

- Overige aandoening
- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

hart falen; matige hart klep stenose

Aandoening

aorta stenose

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Cardiovascular Research Foundation (CRF)

Overige ondersteuning: CRF New York, Edwards Lifesciences

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Linker kamer, Randomisatie studie, Trans-katheter aortaklep vervanging, Vergevoerde hartfalen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

Hiërarchische voorkomen binnen efficacy assessment time interval (EATI):

1. All-cause overlijden
2. Invaliderende beroerte
3. Ziekenhuisopname gerelateerd aan hartfalen, symptomatische aortaklep ziekte
of niet-invaliderende beroerte
-of -
4. Klinisch relevante verergering van hartfalen (equivalent aan hartfalen
hospitalizatie)
5. Verandering in KCCQ ten opzichte van de baseline

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire eindpunten:

- Major adverse cardiac or cerebrovascular events (MACCE), gedefinieerd als de
samenstelling van all-cause overlijden, beroerte, en ziekenhuisopnamen voor
hartfalen of symptomatische aorta klep ziekte of klinisch relevante verergering

van hartfalen binnen EATI.

- Hiërarchische voorkomen binnen EATI van:

1. All-cause overlijden
2. Invaliderende beroerte
3. Ziekenhuisopnamen gerelateerd aan hartfalen, symptomatische aortaklep ziekten of niet-invaliderende beroerte of klinisch relevante verergering van hartfalen.

- All-cause overlijden binnen EATI.

Andere klinische secundaire eindpunten:

1. All-cause overlijden
 - a. Cardiovasculair overlijden
 - b. Non-cardiovasculair overlijden
2. Alle beroerten
 - a. Invaliderende beroerte
 - b. Niet-invaliderende beroerte
3. Transient ischemic attack
4. Myocard infarct
5. Chirurgische aortaklep herplaatsing of TAVR is nodig
6. Nierfalen waarvoor nierfunctie therapie nodig is
7. Ziekenhuisopnamen voor hartfalen en/of aorta klep aandoeningen
8. Samenstelling van all-cause overlijden, invaliderende beroerte, en nierfalen

waarvoor nierfunctie therapie nodig is.

9. Samenstelling van all-cause overlijden en invaliderende beroerte

10. Verandering in kwaliteit van leven van baseline naar 1 maand, 6 maanden, 1 jaar, en 2 en 3 jaar indien beschikbaar (geëvalueerd met generieke en ziekte specifieke maatstaven):

a. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)

b. Medical Outcomes Study Short-Form 36 (SF-36)

c. EuroQol Dimensions (EQ-5D)

11. Veranderingen in NYHA class van baseline naar 1 maand, 6 maanden, 1 jaar, en 2 en 3 jaar indien beschikbaar .

12. Veranderingen in CCS angina grading scale van baseline naar 1 maand, 6 maanden, 1 jaar, en 2 en 3 jaar indien beschikbaar .

13. Veranderingen in 6-minuten wandel test van baseline naar 1 maand, 6 maanden, 1 jaar, en 2 en 3 jaar indien beschikbaar .

14. Veranderingen in NT-proBNP (or BNP) van baseline naar 1 maand, 6 maanden, 1 jaar, en 2 en 3 jaar indien beschikbaar .

15. Veranderingen in hartfalen management (medicaties en hulpmiddelen) van baseline naar 1 maand, 6 maanden, 1 jaar, en 2 en 3 jaar indien beschikbaar .

Additionele veiligheids-eindpunten gerelateerd aan de procedure:

1. Levensbedreigende bloeding

2. Acute nierbeschadiging stage 2 of 3 (inclusief nierfunctie vervangende therapie)

3. Coronaire arterie obstructie waarvoor interventie nodig is

4. Major vasculaire complicatie
5. Herhaalde procedure voor bio-prosthetische klep-gerelateerde dysfunctie.
6. Geleidings-verstoringen en hartritmestoornissen:
 - a. Implantatie-gerelateerde nieuwe of verergerde hart geleidings-verstoringen
 - b. Aanhoudende of voorbijgaande hoge graad AV-blok
 - c. Nieuwe permanente pacemaker of cardiale resynchronisatietherapie apparaat implantatie
 - d. Nieuw ontstaan van atriumfibrilleren (of ruis)
 - e. Elke aritmie resulterend in hemodynamische instabiliteit of waarvoor therapie nodig is

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In vergelijking met conventionele chirurgische aortaklepverving (SAVR), is er voor transkatheter aortaklep implantatie / vervanging (TAVR) geen sternotomie of cardiopulmonale bypass nodig. TAVR kan via verschillende toegangsroutes worden uitgevoerd, maar de trans-arteriële transfemorale route wordt bij voorkeur gebruikt, waarvoor geen algehele narcose nodig is. TAVR is dus minder invasief in vergelijking met SAVR. In de afgelopen tien jaar hebben verschillende vernieuwde versies van het hulpmiddel, verfijnde accessoires, expertise en verbeterde implantatie technieken de TAVR technologie sterk ontwikkeld. De all-cause 30-dagen mortaliteit bij patiënten met een hoog operatierisico die TAVR ondergaan, is gemiddeld ongeveer 5%. De incidentie van ernstige beroerte is vergelijkbaar met wat worden kan verwacht bij SAVR. Andere complicaties die gerelateerd zijn met de procedure, zoals bloedingen (zowel op de toegangsplaats, als rondom de klep) en paravalvulaire lekkage zijn aanzienlijk gedaald. In totaal en in tegenstelling tot SAVR, wordt TAVR geassocieerd met meer toegang tot de site complicaties, geleidingsstoornissen en de noodzaak van permanente pacemakers, maar met minder bloedingen en nieuw ontstane atriumfibrillatie. Verder is het verblijf in het ziekenhuis meestal korter. Gerandomiseerde trials waarin TAVR met SAVR werd vergeleken bij

patiënten met een hoog operatierisico bevestigen minstens vergelijkbaar klinische uitkomst met TAVR, en verbeteringen in de kwaliteit van het leven in een gunstige kosten-batenverhouding. Richtlijnen van hartchirurgen en cardiologen van beide kanten van de Atlantische Oceaan noemen TAVR als een geldige optie voor patiënten met ernstige aortastenose die niet geopereerd kunnen worden, of als SAVR een hoog geschat risico op sterfte geeft. In 2007 kregen twee Trancatheter Hart Kleppen (THV) in 2007 een CE-markering in Europa, waarna andere ontwerpen volgden.

In de huidige klinische praktijk wordt TAVR steeds vaker gebruikt, ongeacht het risicoprofiel. Deze verschuiving naar TAVR toepassing in een lager risico en jongere patiënten wordt beoordeeld in verschillende klinische onderzoeken, maar de goedkeuring ervan voor deze indicatie is al gebeurd in Europa. In de huidige klinische praktijk worden patiënten met matige (moderate) aortastenose en hartfalen behandeld met optimale hartfalen therapie, waarbij waakzaam wordt gewacht op de progressie van matige naar ernstige aortastenose. Zodra de aortastenose wordt beschouwd als ernstig, wordt een percutane of chirurgische ingreep gedaan.

Implantatie van een THV in de sub coronaire positie bij deze patiëntengroep zou kunnen leiden tot één of meer van de volgende punten: verbeterd klep functie, verlichting van de symptomen die verband hebben met hartfalen, betere kwaliteit van leven en grotere kans op overleving. Een gevolg van hartfalen is een verhoogde perifere vasculaire weerstand, waardoor het hartfalen ernstiger wordt als gevolg van verhoogde afterload. Matige aortastenose verhoogt de afterload, waardoor eind-diastolische druk en zuurstofverbruik worden verhoogd, en de hartwand *concentrisch* wordt. Door het verminderen van trans-aorta gradiënt verwachten we een verminderde afterload, verbetering van myocardiale functie en de preventie van concentrische hartwand.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is om de veiligheid en het werkzaamheid te evalueren van TAVR via de transfemorale route bij patiënten met hartfalen en matige aortastenose in vergelijking met alleen optimale hartfalen therapie, met betrekking tot overlijden, beroerte, ziekenhuisopnames, symptomen, functionele status en kwaliteit van leven.

Onderzoeksopzet

Het betreft een internationaal, multicenter, gerandomiseerd, open-label, klinisch onderzoek waarbij de veiligheid en werkzaamheid van TAVR via de Edwards SAPIEN 3 of Edwards SAPIEN 3 Ultra THV (transkatheter-hartklep) en OHFT (optimale therapie bij hartfalen) wordt vergeleken met alleen OHFT bij HF-patiënten met matige AS. Alle patiënten worden gevolgd vanaf randomisatie tot tenminste 1 jaar na randomisatie van de laatste patient (EATI - efficacy assessment time interval).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Transkatheter aortaklep vervanging met de Edwards SAPIEN 3 Transcatheter hart klep (THV), model 9600TFX of Edwards SAPIEN 3 Ultra Transcatheter hart klep (THV), model 9750TFX.

Inschatting van belasting en risico

De mogelijke risico's in verband met de totale TAVR-procedure, inclusief mogelijke complicaties in verband met standaard hartkatheterisatie, toegang tot de lies, klepvervanging m.b.v. een ballon, bewuste sedatie en/of algehele narcose, en het gebruik van angiografie omvatten:

- Overlijden
- Cardiovasculair of vasculair letsel, zoals perforatie of beschadiging (dissectie) van bloedvaten, ventrikel, boezem, septum, myocard of vaatstructuren, wat een ingreep nodig kan maken
- Thoracale bloeding
- Myocardinfarct (hartaanval)
- Neurologische veranderingen, waaronder beroerte (met of zonder restverschijnselen) of voorbijgaande ischemische aanval (TIA) (met of zonder restverschijnselen)
- Embolisatie: lucht, verkalkt materiaal of trombus (een embolus is een door de bloedbaan bewegende massa (vast, vloeibaar of gasvormig) die een bloedvat kan verstoppen.)
- Hartfalen (laag hartminuutvolume)
- Hemorragie (zware bloedingen), wat transfusie of een ander type medische ingreep nodig maakt
- Hematoom (veranderingen bij de toegangsplaats)
- Hypertensie (hoge bloeddruk)
- Hypotensie (lage bloeddruk)
- Nierbeschadiging/ falen (nieren werken niet goed meer)
- Ademhalingsinsufficiëntie/ falen (onvoldoende gasuitwisseling door het ademhalingsstelsel)
- Kortademigheid
- Allergische reactie op de contrastvloeistof die voor röntgenopnames en CT-scans wordt gebruikt
- Allergische reactie op het medisch hulpmiddel
- Anesthesiereacties
- Aritmie (onregelmatige hartslag)
- Beschadiging van het geleidingssysteem, wat een permanente pacemaker nodig kan maken
- Koorts
- Inspanningsintolerantie (zwakte)
- Afwijkende laboratoriumwaarden en verstoorde elektrolytenbalans
- Infectie, waaronder endocarditis, infectie/ontsteking van de incisieplaats en septikemie (bloedvergiftiging)
- Retroperitoneale bloeding

- Pericardeffusie of harttamponade (vocht of bloed rond het hart)
- Systemische perifere ischemie/zenuwletsel
- AV-fistel (arterioveneuze fistel) of pseudo-aneurysma
- Heroperatie
- Herstenose
- Pleura-effusie (te veel vocht rond uw longen)
- Longoedeem (een aandoening veroorzaakt door te veel vocht in de longen)
- Bloeding
- Anemie (bloedarmoede) inclusief hemolytische anemie (rode bloedcellen worden sneller vernietigd dan aangemaakt)
- Syncope (flauwvallen)
- Hartgeruis
- Ontsteking
- Angina pectoris (pijn in de borstkas)

Naast de hierboven vermelde risico's kunnen bijkomende potentiële risico's die specifiek verband houden met het gebruik van een THV onder andere bestaan uit het volgende:

- Hartstilstand
- Cardiogene shock (onvoldoende bloedcirculatie omdat het hart en kleppen niet goed functioneren)
- Hartfalen of lag hartminuutvolume
- Transvalvular flow disturbance
- Bloedingen
- Explantatie van het hulpmiddel
- Embolisatie van het hulpmiddel
- Migratie (verschuiving) of verkeerde plaatsing van het hulpmiddel, wat een ingreep nodig maakt
- Hulpmiddelgerelateerde trombose, wat een ingreep nodig maakt
- Losraken van plaque
- Uitklappen van de hartklep op een onbedoelde plaats
- Mechanisch falen van plaatsingssysteem en/of accessoires
- Spoedeisende hartchirurgie
- Hemolyse (afbraak van rode bloedcellen)
- Niet-spoedeisende heroperatie
- Niet-structurele disfunctie
- Paravalvulaire of transvalvulaire lekkage
- Structurele klepverslechtering
- Terugstromen van bloed door de aortakle
- Klepstenose
- Vaattrombose
- Kransslagader bloedstroom blokkade
- Letsel op de plaats van veneuze, arteriële of ventriculaire toegang, wat reparatie nodig kan maken

Contactpersonen

Publiek

Cardiovascular Research Foundation (CRF)

Broadway, 9th Floor 1700
New York NY 10019
US

Wetenschappelijk

Cardiovascular Research Foundation (CRF)

Broadway, 9th Floor 1700
New York NY 10019
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)

1. Leeftijd ≥ 18 jaar
2. NYHA hartfalen classificatie ≥ 2
3. Onder hartfalen therapie volgens richtlijnen (inclusief cardiac resynchronization therapy CRT) voor tenminste 1 maand voor randomisatie.
Opmerking: Er wordt verwacht dat patiënten de passende farmacologische therapie krijgen en, indien van toepassing, CRT voor hartfalen. Het is mogelijk dat patiënten met aortastenose de maximale doses van hartfalen medicijnen niet

kunnen tolereren. Er bestaan geen specifieke richtlijnen voor de medische behandeling van hartfalen bij aortastenose. Er wordt verwacht dat de hoofdonderzoeker (PI) voor hartfalen de medische therapie zal controleren en bevestigen dat het geschikt is voor de conditie van de patiënt.

4. Matige aortastenose, bevestigd door het echo core lab. Matige aortastenose is gedefinieerd als:

Aortic valve valve area (AVA) $> 1,0 \text{ cm}^2$ en $\leq 1,5 \text{ cm}^2$ in rust echo of als $\leq 1,0 \text{ cm}^2$ in rust en low-flow AS wordt vermoed wanneer een AVA $> 1,0 \text{ cm}^2$ met een lage dosis dobutamine stress echo (DSE). Patiënten met een AVA $< 1,0 \text{ cm}^2$ maar met een geïndexeerde AVA van $> 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ in rust of op de DSE komen ook in aanmerking. Evenzo komen patiënten met AVA $> 1,5 \text{ cm}^2$ maar met geïndexeerde AVA $< 0,9 \text{ cm}^2 / \text{m}^2$ in rust of op de DSE in aanmerking.

Opmerking: Kenmerkend zullen dergelijke gevallen aantonen,

- Mean trans-aortic gradient (MG) $\geq 20 \text{ mmHg}$ en $< 40 \text{ mmHg}$ in rust en Aortic valve valve area (AVA) $> 1,0 \text{ cm}^2$ en $\leq 1,5 \text{ cm}^2$ (of AVA $< 1,0 \text{ cm}^2$ maar geïndexeerde AVA $> 0,6 \text{ cm}^2$) in rust, OF:

Mean trans-aortic gradient (MG) $\geq 20 \text{ mmHg}$ en $< 40 \text{ mmHg}$ en aortic valve area (AVA) $\leq 1,0 \text{ cm}^2$ in rust EN MG $< 40 \text{ mmHg}$ en aortic valve area (AVA) $> 1,0 \text{ cm}^2$ (of AVA $< 1,0 \text{ cm}^2$ maar geïndexeerde AVA $> 0,6 \text{ cm}^2$) met lage dosering dobutamine stress echocardiografie (DSE).

Bij atypische gevallen (bijvoorbeeld gemiddelde gradient is lager dan 20 mmHg , maar valve area diagnose van gematigde AS of wanneer de BSA verhoogd is door obesitas) wordt de uiteindelijke diagnose van matige AS door het echocardiografische core laboratorium gemaakt.

In onduidelijke gevallen kan de calciumscore ook worden gebruikt om de aanwezigheid van matige AS te beoordelen.

5. Linker hartkamer ejectiefractie $< 50\%$ in rust

6. Anatomisch geschikt voor transfemorale TAVR met de SAPIEN 3 of SAPIEN 3 Ultra Transcatheter Heart Valve

7. In staat zijn om onafhankelijke geïnformeerde toestemming te verstrekken (dwz geen legale gevolmachtigde nodig)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Linkerkamer ejectiefractie $< 20\%$ of aanhoudende noodzaak voor intraveneuze inotropische ondersteuning

2. Ziekenhuisopname voor acute gedecompenseerde hartfalen binnen 2 weken voor randomisatie

3. Cardiac resynchronization therapy (CRT) apparaat implantatie binnen 1 maand voor randomisatie

4. Coronaire revascularisatie (PCI of CABG) binnen 1 maand voor randomisatie

5. Heeft revascularisatie nodig, en is hier geschikt voor, zoals bij hart-team

consensus vastgesteld

6. Ernstige aortaregurgitatie
7. Congenitale unicuspid of bicuspid aorta klep
8. Gelijktijdige non-aorta klep ziekte met een formele indicatie voor klepchirurgie per vastgestelde richtlijnen (ESC / ACC / AHA)
9. Eerdere aortaklep vervanging (mechanisch of bioprosthethisch)
10. Ernstige mitrale regurgitatie vanwege degeneratieve mitraal klep ziekte (primary MR)
11. Eerdere beroerte met blijvende invaliditeit (modified Rankin score ≥ 2)
12. Ernstige longziekte (geïndiceerd door $FEV1 < 30\%$ predicted of noodzaak voor chronisch dagelijkse aanvullende zuurstof therapie)
13. Ernstige chronische nierziekte: glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml / min door MDRD, of behoefte aan nierfunctie vervangende therapie
14. Gastro-intestinale bloeding in de afgelopen 3 maanden
15. Lever cirrose Child-Pugh C
16. Actieve systemische infectie, inclusief actieve endocarditis
17. Onwillig om bloedtransfusie te aanvaarden
18. Bewijs van intra cardiale massa, trombus of vegetatie
19. Het ontbreken van een minimale hoeveelheid van aortaklep calcificatie noodzakelijk voor TAVR met de SAPIEN 3 of SAPIEN 3 Ultra THV
20. Bekende overgevoeligheid of contra-indicatie voor clopidogrel, aspirin of orale anticoagulatie indien aangegeven (bijv bij atriumfibrilleren)
21. Gevoeligheid tegen contrast media die niet adequaat verholpen kan worden
22. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd
23. Klinische symptomen van dementie
24. Andere medische, sociale of psychologische omstandigheden die rechtmatige toestemming geven (consent) voor het onderzoek en follow-up verhinderen
25. Levensverwachting < 2 jaar wegens kanker of andere niet-cardiologische chronische ziekten
26. Niet bereid om follow-up onderzoek te ondergaan
27. Deelnemend aan ander onderzoek met een experimenteel medicijn of een ander apparaat die haar primaire eindpunt (exclusief registers) niet heeft bereikt

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 gestart
(Verwachte) startdatum:	21-08-2017
Aantal proefpersonen:	56
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Edwards SAPIEN 3 en SAPIEN 3 Ultra trans-katheter hart klep
Registratie:	Geregistreerd voor ander gebruik dan zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2023
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	NCT02661451
CCMO	NL56596.078.16