

Een gerandomiseerde gecontroleerde studie naar vroege klepvervangning bij ernstige asymptomatische aortaklepstenose

Gepubliceerd: 26-11-2024 Laatste bijgewerkt: 18-01-2025

De primaire hypothese is dat vroege AVR of TAVI bij asymptomatische patiënten met ernstige AS zal resulteren in een vermindering van de samengestelde primaire uitkomst van cardiovasculaire (CV) sterfte en ziekenhuisopname voor hartfalen (HHF) in...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Hartklepaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON57134

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EASY-AS

Aandoening

- Hartklepaandoeningen

Synoniemen aandoening

aortaklepstenose, vernauwing van de aortaklep

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: University of Leicester

Overige ondersteuning: British Heart Foundation (UK); Australian Government Medical

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: * Asymptomatische aortaklepstenose, * klinische resultaten en kosteneffectiviteit, * Strategie van afwachtend management, * vroege AVR/TAVI

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Inzicht krijgen in CV sterfte en ziekenhuisopname vanwege hartfalen, gemeten in dagen vanaf randomisatie tot einde van de studie (minimaal 3 jaar).

De primaire analyse zal worden uitgevoerd wanneer zich 663 voorvallen hebben voorgedaan, wat naar schatting na een mediaan van vijf jaar follow-up zal zijn, ervan uitgaande dat er over een periode van vier jaar 2844 patiënten zijn gerekruteerd.

Secundaire uitkomstmaten

- Overleving zonder handicap (WHODAS- WHO Disability Assessment Schedule 2.0)
- Aantal dagen in leven en niet in het ziekenhuis
- Aantal ernstige bijwerkingen, waaronder: overlijden (cardiovasculair, inclusief plotselinge hartdood en niet-cardiovasculair), ziekenhuisopname vanwege hartfalen, myocardinfarct, beroerte
- Bijkomende uitkomsten van bijzonder belang: infectieuze endocarditis en ernstige bloedingen, gereanimeerde hartstilstand, ziekenhuisopname met nieuw ontstaan atriumfibrilleren, syncope, revascularisatie (CABG/PCI), implantatie van een hartapparaat (permanente pacemaker of implanteerbare cardioverter-defibrillator)
- Kwaliteit van leven gemeten met de EQ-5D-5L-vragenlijst

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Aortaklepstenose (AS) treft ongeveer 5% van de mensen ouder dan 65 jaar, waarbij ongeveer 3% van de mensen ouder dan 75 jaar een matige tot ernstige ziekte heeft. De prevalentie van AS stijgt snel als gevolg van de vergrijzing van de bevolking en zal naar verwachting in de komende twintig jaar verdubbelen. Steeds vaker worden artsen geconfronteerd met het dilemma hoe ze deze groeiende populatie van voornamelijk oudere patiënten het beste kunnen behandelen; Velen van hen zijn asymptomatisch, maar er is vastgesteld dat ze ernstige AS hebben, vaak als incidentele bevinding. Een verminderde opening van de aortaklep verloopt tientallen jaren zonder duidelijke symptomen, omdat het hart de AS compenseert. Uiteindelijk falen de compensatiemechanismen, wat resulteert in angina pectoris, syncope of hartfalen. Als deze symptomatische patiënten met ernstige AS onbehandeld blijven, hebben ze een sombere prognose. In deze situatie is aortaklepvervanging (AVR= aortic valve replacement) de enige effectieve behandeling, hetzij operatief, hetzij met behulp van TAVI. Omgekeerd is de conventionele gedachtengang en de klinische praktijk in de cardiologie dat, bij afwezigheid van symptomen, de prognose gewoonlijk uitstekend is en, behalve in enkele zeer specifieke omstandigheden, conservatieve behandeling en regelmatige evaluatie (afwachtend beleid) worden aanbevolen. Dit advies wordt weerspiegeld in de huidige internationale richtlijnen, maar is grotendeels gebaseerd op historische precedents. Ongeveer 50% van de patiënten met ernstige AS is asymptomatisch op het moment van de diagnose en de behandeling van deze groeiende populatie behoort tot de meest controversiële kwesties in de moderne cardiologie. Bestaande gegevens hebben duidelijke beperkingen en het is onmogelijk om zeker te zijn of vroege AVR de prognose verbetert of tot slechtere resultaten leidt. Er is echter een toenemende trend onder artsen om patiënten door te verwijzen voor vroege AVR. Er bestaat een wijdverbreide consensus dat gerandomiseerde onderzoeken waarin conventioneel afwachtend beleid wordt vergeleken met vroege AVR nodig zijn. Voordat EASY-AS van start ging, waren er geen gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken naar de relatieve voordelen van vroege AVR versus afwachtend beleid bij patiënten met ernstige asymptomatische AS.

Doel van het onderzoek

De primaire hypothese is dat vroege AVR of TAVI bij asymptomatische patiënten met ernstige AS zal resulteren in een vermindering van de samengestelde primaire uitkomst van cardiovasculaire (CV) sterfte en ziekenhuisopname voor hartfalen (HHF) in vergelijking met de conventionele benadering van afwachtend beleid.

De belangrijkste secundaire hypothesen zijn dat vroege interventie resulteert in:

- Verbeterde invaliditeitsvrije overleving
- Verbeterde kwaliteit van leven
- Verminderde totale sterfte, CV-sterfte en ziekenhuisopname vanwege hartfalen
- levensverlengend en geen opnamen in ziekenhuis
- Een kosteneffectievere strategie dan afwachtend management

Onderzoeksopzet

Dit is een groot pragmatisch multicenter prospectief, open gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek met parallelle groepen. Het onderzoek zal worden uitgevoerd in Groot-Brittannië, Australië en Nieuw-Zeeland. In verschillende landen wordt financiering gezocht om de werving internationaal uit te breiden. Elk land zal verantwoordelijk zijn voor zijn eigen sponsoring van het onderzoek. Er zal een overeengekomen hoofdprotocol zijn dat moet worden goedgekeurd door de respectieve ethische en regelgevende instanties van elk land. Het voorgestelde onderzoek kent twee fasen: de voorhoede- en de hoofdfase. Daarom zal het onderzoek een interne pilot uitvoeren om aan te tonen dat het relevante aantal deelnemers gedurende de eerste twee jaar is gerekruteerd.

Overeengekomen stop-go-criteria:

De financier in Groot-Brittannië (BHF) heeft bepaald dat er een voorhoedefase wordt ondernomen om te bewijzen dat randomisatie haalbaar is en dat er gedurende de eerste 16 maanden van de rekrutering 200 patiënten moeten worden gerekruteerd. Met de BHF in Groot-Brittannië zijn de volgende criteria overeengekomen:

Go: $\geq 90\%$ van de doelgroep (180) gerecruteerd binnen 21 maanden

Besprek opties met BHF: 60-90% van doel (120-179)

Stop: $< 60\%$ van doel (< 120).

Een tweede criterium bij de BHF-prijs was dat aanvullende financiering voor het onderzoek in een ander land buiten het VK moest worden verkregen en dit werd in 2019 bereikt met een Medical Research Future Fund (MRFF) -prijs in Australië.

Het overkoepelende doel van de studie is om te bepalen of vroege AVR resulteert in betere klinische resultaten en kosteneffectiviteit dan een strategie van afwachtend beleid bij asymptomatische patiënten met ernstige AS.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De studie zal twee klinische strategieën vergelijken: ofwel vroege AVR (chirurgisch of TAVI) of aanvankelijk afwachtend beleid (waarbij snelle AVR wordt aanbevolen als zich symptomen van AS ontwikkelen).

Inschatting van belasting en risico

E2. Waaruit bestaat de belasting van het onderzoek (en een eventueel daaraan

voorafgaande keuring) voor de proefpersonen? - vervolg:

De totale duur van de studie voor de individuele proefpersoon is voor Nederland 24 maanden, voor de overige landen 60 maanden.

Contactpersonen

Publiek

University of Leicester

University Road Maurice Shock Building
Leicester LE1 7RH, UK
AF

Wetenschappelijk

University of Leicester

University Road Maurice Shock Building
Leicester LE1 7RH, UK
AF

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. De patiënt heeft ernstige asymptomatische AS, in overeenstemming met de

huidige internationale richtlijnen, gedefinieerd als:

a) Pieksnelheid ≥ 4 m/s OF gemiddelde drukgradiënt ≥ 40 mmHg MET aortakleppoppervlak $\leq 1,0$ cm² OF $\leq 0,6$ cm²/m² lichaamsoppervlak OF

b) Pieksnelheid ≥ 4 m/s OF gemiddelde drukgradiënt ≥ 40 mmHg MET aortakleppoppervlak $> 1,0$ - $\leq 1,2$ cm² OF $> 0,6$ - $\leq 0,7$ cm²/m² lichaamsoppervlak EN hoge geslachtsspecifieke calciumscore* OF

c) Pieksnelheid $\geq 3,5$ m/s - $3,9$ m/s EN gemiddelde drukgradiënt < 40 mmHg MET aortakleppoppervlak $\leq 1,0$ cm² OF $\leq 0,6$ cm²/m² lichaamsoppervlak EN hoge geslachtsspecifieke calciumscore*

*Seksspecifieke hoge calciumscores (Agatston-eenheden): > 1200 vrouwen; > 2000 mannen

3. De verantwoordelijke arts is van mening dat voorlopig conservatief beleid en/of vroegtijdige klepinterventie beiden geschikt zijn voor de patiënt

4. Door de behandelend cardioloog geschikt bevonden voor AVR (chirurgisch of TAVI) met aanvaardbaar risico

5. Geeft informed consent, kan gerandomiseerd worden naar vroege AVR of afwachtend beleid

6. Begrijpt de studie, mondeling als schriftelijk event. met behulp van visuele materialen. Zo nodig is een vertaler beschikbaar om de studiedocumentatie uit te leggen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Symptomen gerelateerd aan AS
2. Bijkomende ernstige hartklepziekte
3. Overige geplande hartchirurgie vóór randomisatie (bijv. CABG)
4. Systolische dysfunctie van het linkerventrikel (LVEF $< 50\%$)
5. Zwangerschap
6. Comorbide aandoening die, naar het oordeel van de behandelend cardioloog, de levensverwachting beperkt tot < 2 jaar
7. De patiënt heeft eerder AVR of TAVI met restenose ondergaan

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel: Parallel

Toewijzing: Gerandomiseerd
Blinding: Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum: 01-06-2024
Aantal proefpersonen: 30
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-11-2024
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)

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

CCMO

ID

NL86593.099.24