

Ballon pulmonalis anGiOplastiek (BPA) versus pulmonale endarteriëctomie (PEA) bij patiënten met chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie: een gerandomiseerd niet-inferieur onderzoek

Gepubliceerd: 24-04-2025 Laatste bijgewerkt: 10-05-2025

Om te evalueren of BPA niet-inferieur is aan PEA bij patiënten met chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH) die voor beide behandelingen in aanmerking komen.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON57458

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GO-CTEPH

Aandoening

- Longvaataandoeningen
- Vaatlletsels

Synoniemen aandoening

bloedklonter, Hoge bloeddruk in de kleine vaten in de longen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Aarhus University Hospital

Overige ondersteuning: Novo Nordisk Foundation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Angioplastiek, ballon, Endarterectomie, Hypertensie, longziekte / chirurgie, Vasculaire weerstand

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering in pulmonale vasculaire weerstand vanaf baseline tot 4 maanden (+/- 28 dagen) na de procedure(s). Patiënten die bij aanvang medische behandelingen ondergaan, blijven medische behandelingen ondergaan tot de beoordeling van het primaire eindpunt, deze kunnen stoppen als de hemodynamiek dit toelaat.

Secundaire uitkomstmaten

Verandering tenopzichte van baseline in:

- gemiddelde pulmonale arteriële druk (mPAP), cardiale index (CI), rechter atriale druk (RAP)
- 6 minuten loopafstand (6MWD)
- klinische verslechtering
- Functionele klasse van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO)
- Nt-pro breinnatriuretisch peptide (BNP)
- maatregelen voor de kwaliteit van leven (KvL)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

CTEPH is een zeldzame en potentieel levensbedreigende ziekte. CTEPH is ontstaan **uit een onopgeloste longembolie die na verloop van tijd fibrotisch wordt en de longslagaders blokkeert.

1 De ruwe incidentie van CTEPH bedraagt **2-5 gevallen per 100.000 inwoners, maar de ziekte wordt te weinig gediagnosticeerd en onderbehandeld. 2 CTEPH is een progressieve ziekte. De toename van de druk in de longslagader veroorzaakt door mechanische obstructie induceert microvasculaire remodelering, waardoor de pulmonale vasculaire weerstand verder toeneemt en de pulmonale hypertensie verergert.

3 De progressieve toename van de pulmonale vasculaire weerstand verhoogt de spanning op het rechterventrikel en leidt uiteindelijk tot rechterventrikelfalen en de dood. 4 Als Als de behandeling niet wordt behandeld, bedraagt **de gemiddelde levensverwachting van patiënten met CTEPH minder dan drie jaar. 5

De **gouden standaardbehandeling voor CTEPH is PEA, hoewel er geen gecontroleerde onderzoeken bestaan.6 De chirurgische behandeling van CTEPH is complex en vereist institutionele vaardigheden en ervaring. De resultaten na PEA zijn uitstekend en patiënten die in ervaren centra worden behandeld, hebben een gerapporteerde driejaarsoverleving van 89%. 7 Er zijn over de hele wereld maar weinig centra beschikbaar en we weten dat slechts ~60% van de patiënten die naar CTEPH-centra zijn verwezen, en PEA ondergaan, waardoor een groot deel van de CTEPH-patiënten onbehandeld blijft.8 De belangrijkste redenen om geen PEA te ondergaan zijn de verdeling van de vasculaire laesies, waardoor de patiënt technisch inoperabel zijn, comorbiditeiten of patiëntkeuze. Voor patiënten die niet in aanmerking komen voor PEA zijn medische behandelingen en interventionele ballon-BPA uitgegroeid tot effectieve behandelstrategieën.9 BPA kan worden uitgevoerd bij de meeste inoperabele patiënten. Als klassieke percutane procedure kan BPA een sneller herstel bieden en kan de procedure worden uitgevoerd bij patiënten bij wie de risico's van een complexe operatie groter zijn dan de voordelen. Vanwege de toegang tot kleine bloedvaten kan BPA worden toegepast bij patiënten met voornamelijk distale vasculaire laesies die technisch inoperabel worden geacht. Registergegevens duiden erop dat de éénjaarsmortaliteit bij PEA mogelijk hoger is dan bij BPA, maar dat de afname van de pulmonale vasculaire weerstand substantieeler kan zijn bij PEA.9-12 Alle huidige kennis hierover is echter gebaseerd op retrospectieve observaties. Omdat BPA vaak wordt uitgevoerd bij patiënten die niet in aanmerking komen voor PEA, kunnen de verschillen te wijten zijn aan selectiebias.

De diagnose van CTEPH, de karakterisering van de ziekte, de verdeling van de laesies en de aanbevolen behandeling worden gedaan tijdens een multidisciplinaire teamconferentie in het plaatselijke CTEPH-centrum. Deze evaluatie is gebaseerd op de anamnese van de patiënt, katheterisatie van het rechter hart, beeldvorming (pulmonale angiogrammen en computertomografie, longangiogrammen en echocardiografie) en bloedafname (cardiale biomarkers, nierfunctie enz.).

Het is gebruikelijk dat PEA wordt uitgevoerd bij patiënten met een overwegend

proximale ziekte, en BPA bij patiënten met een meer distale ziekte, maar bij een subgroep van patiënten zijn de laesies toegankelijk voor zowel PEA als BPA, zoals weergegeven in figuur 2. De aanbevolen richtlijn aanpak bij patiënten, met laesies die toegankelijk zijn voor zowel PEA als BPA, is om PEA uit te voeren,⁶ maar verschillende centra met beperkte chirurgische toegang hebben goede resultaten van BPA in deze patiëntenpopulatie gerapporteerd^{11, 12} en we weten niet of BPA of PEA even goed zijn voor behandeling van deze subgroep patiënten met CTEPH. Het is gebruikelijk dat PEA wordt uitgevoerd bij patiënten met meer proximale ziekte, en BPA wordt uitgevoerd bij patiënten met meer distale ziekte, maar lokale expertise bepaalt de individuele behandelingskeuzes in CTEPH-centra, wat soms leidt tot PEA in meer distale CTEPH en BPA in meer proximale CTEPH-centra. CTEPH in geselecteerde gevallen.⁷ Bij een subgroep van patiënten kunnen zowel BPA als PEA veilig worden uitgevoerd. Daarom bestaat er een on vervulde behoefte aan een vergelijkend onderzoek van PEA versus BPA bij patiënten met CTEPH die in aanmerking komen voor beide procedures.

Doel van het onderzoek

Om te evalueren of BPA niet-inferieur is aan PEA bij patiënten met chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH) die voor beide behandelingen in aanmerking komen.

Onderzoeksopzet

Dit is een door onderzoekers geïnitieerd prospectief, gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label non-inferioriteitsonderzoek in meerdere centra. De studie zal 139 patiënten met CTEPH randomiseren die in aanmerking komen voor zowel PEA als BPA. Patiënten zullen worden geselecteerd op deelname aan het onderzoek op de lokale CTEPH multidisciplinaire teamconferentie (MDT). De geschiktheid voor zowel PEA als BPA zal worden bevestigd door een centrale beoordelingscommissie. Indien ze in aanmerking komen voor opname in het onderzoek, worden patiënten geïnccludeerd na geïnformeerde toestemming en 1:1 gerandomiseerd naar PEA of BPA bij het eerste patiëntenbezoek na de MDT-conferentie. Als op PAH gerichte therapie wordt ingesteld of gewijzigd na MDT, dient dit te gebeuren tijdens een inlooperperiode van maximaal 3 maanden vóór randomisatie. De inlooperperiode maakt optitratie van de medische behandeling mogelijk en een stabilisatie van de medische behandeling gedurende minimaal één maand nadat de doeldosis is bereikt. In de uitgangssituatie zal katheterisatie van het rechter hart vóór MDT worden uitgevoerd, maar er moet een aanvullende RHC in de uitgangssituatie worden uitgevoerd als er veranderingen in de op PAH gerichte medische therapie zijn ingesteld na de screening-RHC of als >3 maanden vanaf de screening van RHC tot PEA/BPA. PEA of BPA zal binnen 6 maanden na randomisatie worden voltooid. Het vervolfbezoek met katheterisatie van het rechterhart zal worden voltooid 4 maanden na PEA of de laatste BPA-sessie, om het primaire eindpunt te beoordelen, en 12 maanden na PEA of de laatste BPA-sessie. (Figuur 1)

Er mogen geen veranderingen in medische PAH-therapieën worden doorgevoerd tot na de vervolgevaluatie, tenzij de behandelende arts het onveilig vindt om binnen deze periode geen medische PAH-therapieën in te stellen, de dosis ervan te verhogen of deze te beëindigen.

Voor dit klinische onderzoek is geen biobank of verzameling/bewaring van lichaamsmateriaal gepland.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten die naar BPA zijn gerandomiseerd, zullen de procedures binnen 6 maanden na randomisatie en optionele inlooffase ondergaan en hebben deze afgerond. Pre-planning van doellaesies zal worden gedaan door middel van pulmonaal CT-angiogram en conventionele pulmonale angiografie. Bij lokale anesthesie wordt een geleidekatheter via een femorale veneuze toegang naar de longcirculatie gebracht en worden de laesies gepasseerd met standaard percutane coronaire interventiedraden (PCI). Een ballon ter grootte van de diameter van het doelvat (meestal 2-6 mm) wordt over de PCI-draad voortbewogen en opgeblazen met een druk van 4-12 atm om de stroming in het beoogde vat te herstellen. Bij elke sessie zullen meerdere bloedvaten worden behandeld, maar vanwege het grote aantal laesies, de stralingsdosis, de hoeveelheid contrast en het risico op reperfusie-oedeem kunnen niet alle laesies in één sessie worden behandeld en zijn meerdere sessies (doorgaans 4-8) nodig om de patiënt te behandelen (9). Na de procedure wordt de patiënt behandeld en ontslagen volgens de lokale richtlijnen. Het specifieke pre-planningprotocol, de keuze van draden en ballonnen, het aantal behandelde vaten per sessie en de beslissing dat er geen verdere BPA-sessies nodig zijn, is ter beoordeling van de behandelend arts. Voor BPA wordt standaardapparatuur voor percutane interventies gebruikt. BPA wordt uitgevoerd als standaard en op richtlijnen gebaseerde behandeling voor CTEPH op onderzoekslocaties en de keuze van het specifieke benodigdheden voor de procedure is ter beoordeling van de onderzoekslocatie. Alle centra zijn deskundige BPA-centra met ervaren operators en BPA-teams. BPA-operators moeten goed zijn opgeleid volgens de lokale richtlijnen. Voor details over BPA en medische dilatatieballonapparaten die in dit onderzoek zijn gebruikt met betrekking tot technische documentatie, traceerbaarheid van functionele kenmerken en materialen, zie de onderzoekersbrochure en de respectievelijke gebruiksinstructies die voor het GO-CTEPH-onderzoek zijn ingediend. De fabrikanten zijn op de hoogte van het gebruik van deze apparaten in de routinepraktijk voor CTEPH-indicatie. Procedurele handelingen voor BPA zullen de routinematige praktijk volgen en zullen niet afwijken van de routinematige klinische praktijk. Traceerbaarheid van de apparaten zal beschikbaar zijn via het CRF.

Inschatting van belasting en risico

studiegerelateerd risico: Een extra rechterhartkatheterisatie als er medicatie verandering is geweest voor de behandeling van PAH na de rechterhartkatheterisatie die gedaan is tijdens de screening of als de screening >3 maanden is na RHC tot aan de PEA/PEA.

niet-gezondheidsgerelateerd risico: vragenlijst over levenskwaliteit, vaker en

langer bezoek aan het ziekenhuis, wat hinderlijk kan zijn

risico in verband met de routinepraktijk:

We weten dat PEA een effectieve behandeling is met een uitstekend resultaat op lange termijn voor patiënten met proximale CTEPH. Echter, in de subpopulatie van CTEPH patiënten met meer distale CTEPH, waar beide procedures PEA en BPA kunnen worden overwogen. PEA is een complexe chirurgische ingreep en is niet zonder risico's. BPA is een procedure waarvan observationele gegevens suggereren dat deze even effectief is als PEA wat betreft de vermindering van de pulmonale vasculaire weerstand op korte en middellange termijn, en met een lager periproceduraal risico voor de patiënt, maar een gerandomiseerde trial ontbreekt. Een patiënt die aan de proef deelneemt, zal willekeurig worden behandeld met ofwel PEA als standaardbehandeling, ofwel met BPA, waarvan de voorlopige gegevens erop wijzen dat het even goed is, maar met een lager interventierisico dan PEA.

Complicaties van BPA en PEA worden beperkt door vast te houden aan de routinepraktijk en de standaardbehandeling voor deze beide behandelingen bij CTEPH-patiënten. De voornaamste complicaties bij BPA zijn longvasculair letsel, vaatletsel/ruptuur, bloedingen, longoedeem en hemorragische pluraal effusie, risico's die grotendeels te wijten zijn aan procedurefouten. De interventiecardiologen en het ondersteunend personeel op alle deelnemende locaties zijn ervaren in het uitvoeren van zowel de BPA- als de PEA-procedure overeenkomstig de huidige richtlijnen en zijn goed opgeleid om eventuele procedurele risico's te beheersen en te beperken. Rigoreus toezicht op de studie zal ervoor zorgen dat alle locaties zich houden aan het studieprotocol en de rapportage-eisen in het geval van protocolafwijkingen, ongewenste voorvallen, defecten aan de apparatuur of gebruiksfouten. De patiënten zullen worden gedekt door de ziektekostenverzekeringen in de verschillende landen.

Contactpersonen

Publiek

Aarhus University Hospital

Vennelyst Boulevard 9
Aarhus DK-8000
DK

Wetenschappelijk

Aarhus University Hospital

Vennelyst Boulevard 9

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)

- Gediagnosticeerd met CTEPH volgens de huidige richtlijnen van de European Society of Cardiology (ESC)/European Respiratory Society (ERS) en komt in aanmerking voor zowel PEA als BPA bij besluit op de lokale CTEPH multidisciplinaire teambijeenkomst (MDT) en door de centrale beoordelingscommissie (CAC)
- Schriftelijke toestemmingsverklaring van de patiënt
- Leeftijd patiënt > 17 jaar
- In staat om instructies te begrijpen en op te volgen en bereid om deel te nemen aan de gehele onderzoeksperiode

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Levensverwachting <12 maanden
- Comorbiditeiten geëvalueerd op het MDT-congres, die aanzienlijk bijdragen aan de pulmonale hypertensie van de patiënt
- Nietmogelijk om BPA of PEA binnen 6 maanden na randomisatie te voltooien.
- Geëvalueerd op MDT dat veranderingen in gerichte therapie voor pulmonale arteriële hypertensie (PAH) tussen baseline en 4 maanden follow-up onvermijdelijk zijn
- Bekende zwangerschap of positieve hCG-screeningstest in urine bij vruchtbare vrouwen

- Eerdere BPA/CTEPH
- Sterk verkalkte laesies
- Grote hoeveelheid aangrenzende acute of subacute trombus
- Ongecorrigeerde bloedingsstoornissen
- Patiënten die bloedplaatjesaggregatieremmers en antistollingstherapie niet kunnen verdragen

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-12-2023
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Cordis;Ikazuchi Zero PTCA ballon
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2025
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	NCT05110066
CCMO	NL81297.018.24