

BIOTRONIK-Veiligheid en klinische prestaties van de drug-eluting stent (DES) Orsiro voor de behandeling van patiënten met enkelvoudige de novo laesies van coronaire arteriën

Gepubliceerd: 01-11-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Het vergelijken van het BIOTRONIK Orsiro limus-afgevend stentsysteem (LESS) met het Abbott Xience Prime* limus-afgevend stentsysteem (LESS) met betrekking tot laat lumenverlies (Late Lumen Loss, LLL) in de stent, in een non-inferioriteitsonderzoek...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Kransslagaderaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON35790

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BIOFLOW-II

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

Synoniemen aandoening

coronaire stenose, vernauwing van een kransslagader die het hart van bloed voorziet

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Biotronik

Overige ondersteuning: Study Sponsor - BIOTRONIK AG

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Coronaire hartziekte, Drug Eluting Stent, Limus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

LLL in de stent 9 maanden na de ingreep per QCA-analyse door kernlaboratorium

Secundaire uitkomstmaten

1. Klinisch aangestuurde revascularisatie van de doellaesie (Target Lesion Revascularization, TLR) 1, 6 en 12 maanden na de ingreep
2. Klinisch aangestuurde revascularisatie van het doelveat (Target Vessel Revascularization, TVR) 1, 6 en 12 maanden na de ingreep
3. Falen van doellaesie (Target Lesion Failure, TLF), combinatie van hartdood, myocardinfarct (MI) in doelveat met of zonder Q-golf, CABG-operatie (CABG), klinisch aangestuurde TLR
4. Falen van doelveat (Target Vessel Failure, TVF), combinatie van hartdood, MI en klinisch aangestuurde TVR
5. Combinatie van mortaliteit ongeacht de oorzaak en alle MI
6. Alle ernstige bijwerkingen van hulpmiddel (serious adverse device effects, SADE)
7. Alle MI in doelveat
8. Alle gevallen van hartdood
9. Duidelijke stenttrombose na 1, 6, 12 maanden en elk jaar tot 5 jaar na de

ingreep

10. LLL in segment 9 maanden na de ingreep

11. Minimale lumendiameter (MLD) in de stent en in het segment (proximaal en distaal) 9 maanden na de ingreep

12. Angiografisch vastgestelde binaire restenose (stenose van $\geq 50\%$ diameter) 9 maanden na de ingreep

13. Procentuele diameterstenose (% DS) in de stent en in het segment

IVUS Subgroep

1. Volume van neointima-hyperplasie 9 maanden na de ingreep

2. Incomplete stentappositie

OCT Subgroep

1. Volume van neointima-hyperplasie 9 maanden na de ingreep

2. Steunbedekking 9 maanden na de ingreep (%)

3. Stentappositie bij baseline en 9 maanden na de ingreep

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De percutane transluminale coronaire angioplastiek (PTCA) is sinds de introductie in de medische praktijk uitgegroeid tot een algemeen aanvaarde behandelmodaliteit voor ischemische hartklachten. Voor de meeste gevallen biedt behandeling met PTCA een hoog succespercentage bij eerste toepassing, symptoomverlichting, verbetering in het functioneren van de patiënt en overlevingspercentages die overeenkomen met die van de kransslagaderbypass.

Alle percutane technieken, ongeacht de interventiemodus, kenmerken zich echter door een hoog aantal herhalingen van de interventie op de lange termijn. Het eerste type stent dat voor percutane coronaire interventies (PCI) werd gebruikt, was de zogeheten *bare metal stent* (BMS), die ontworpen was om de beperkingen van PTCA te ondervangen. In vergelijking met PTCA alleen zorgde BMS-toepassing voor verlaging van de snelheid van angiografische en klinische restenose in de novo laesies en dankzij BMS waren kransslagaderbypasses minder vaak noodzakelijk. BMS zorgde voor een aanmerkelijke verlaging van de incidentie van abrupte slagaderafsluiting, maar in circa 20%-40% van alle gevallen trad restenose op, wat herhaling van de ingreep noodzakelijk maakt. De uitvinding van de zogeheten *drug-eluting stent* (DES; medicijn afgeevende stent) vormde een belangrijke verbetering van het BMS-principe door toevoeging van een antiproliferatief medicijn dat ofwel is geïmmobiliseerd op het oppervlak van de stent ofwel wordt afgescheiden vanuit een polymeermatrix om neointimale hyperplasie te remmen. Daarbij wordt het medicijn ter plaatse van de laesie gecontroleerd afgegeven. De polymere medicijn dragers die momenteel voor DES worden gebruikt, zijn ofwel biologisch afbreekbaar, ofwel niet biologisch afbreekbaar. Niet biologisch afbreekbare polymeren blijven voor onbepaalde tijd op de stent aanwezig. Biologisch afbreekbare polymeren lossen daarentegen na een bepaalde periode op, waarna alleen het BMS-platform in de vaatwand achterblijft.

De introductie van DES heeft de incidentie van restenose sterk teruggebracht en geleid tot een beter veiligheidsprofiel ten opzichte van BMS met systemische medicijntoediening. Dankzij deze voordelen en de lagere kosten ten opzichte van chirurgische ingrepen vormt DES een aantrekkelijke optie voor de behandeling van ischemische hartklachten.

Bij dit onderzoek zullen op prospectieve basis gegevens worden verzameld over patiënten die willekeurig worden geselecteerd voor implantatie van ofwel de stent Orsiro van BIOTRONIK, ofwel de stent Xience Prime* van Abbott. Beide stents dragen het CE-merk en zijn op de markt toegelaten. Door twee verschillende producten van de huidige generatie te vergelijken, verwachten we meer kennis op te doen over de veiligheid en werkzaamheid van de Orsiro-stent afgezet tegen de resultaten met de *gouden standaard*, de Xience Prime*-stent. Daarnaast zullen OCT- en IVUS-subgroepanalyses worden uitgevoerd. In combinatie zullen deze analyses bijdragen aan het vergroten van de kennis over de toepassing van DES in de interventionele cardiologie. De bewijzen die met dit onderzoek worden verkregen kunnen tevens inzichten opleveren voor de doorlopende ontwikkeling van DES.

Doel van het onderzoek

Het vergelijken van het BIOTRONIK Orsiro limus-afgeevende stentsysteem (LESS) met het Abbott Xience Prime* limus-afgeevende stentsysteem (LESS) met betrekking tot laat lumenverlies (Late Lumen Loss, LLL) in de stent, in een non-inferioriteitsonderzoek in de novo coronaire laesies na 9 maanden.

Onderzoeksopzet

Een prospectief, in meerdere locaties uitgevoerd, internationaal, uit twee groepen bestaand, gerandomiseerd, gecontroleerd klinisch onderzoek naar non-inferioriteit, waaraan maximaal 440 proefpersonen deelnemen. Alle proefpersonen worden in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd voor het ontvangen van het BIOTRONIK Orsiro LESS of het Abbott Xience Prime* LESS. De randomisatie wordt voor diabetes gestratificeerd.

Follow-upbezoeken aan de kliniek vinden plaats na 1, 6 en 12 maanden en daarna elk jaar gedurende 5 jaar na de ingreep. Na 9 maanden ondergaan alle proefpersonen een angiografisch vervolgonderzoek om het LLL in de stent te bepalen.

Bij maximaal 60 vooraf bepaalde proefpersonen wordt een aanvullend onderzoek uitgevoerd, namelijk intravasculaire echoscopie (IntraVascular UltraSound, IVUS), zowel bij baseline als bij het follow-upbezoek na 9 maanden.

Bij maximaal 60 vooraf bepaalde proefpersonen wordt een aanvullend onderzoek uitgevoerd, namelijk optische coherentietomografie (Optical Coherence Tomography, OCT), zowel bij baseline als bij het follow-upbezoek na 9 maanden.

Een proefpersoon uit een subgroep wordt uitsluitend toegewezen tot IVUS óf OCT. Zowel de IVUS als de OCT wordt uitsluitend uitgevoerd in vooraf bepaalde centra volgens een vooraf bepaald toewijzingsrooster.

Dit onderzoek is ontworpen voor uitvoering conform de Verklaring van Helsinki, ISO 14155:2011(E), ICH-GCP en plaatselijke en nationale voorschriften.

Inschatting van belasting en risico

Beide produkten die in deze studie gebruikt worden dragen het CE merk. Implantatie van deze produkten zal geen extra risico's met zich meebrengen voor de deelnemers, in vergelijking met de behandeling met elke andere drug eluting stent, in standaard klinische behandeling. De adverse events in deze studie zijn gerelateerd aan de reguliere percutane coronaire interventies (PCI) met drug eluting stents. Een complete beschrijving van de risico's van implantatie en het juiste gebruik van de Orsiro stent en de Xience Prime stent worden beschreven in de Gebruiks Aanwijzing (Instructions for Use).

De aanvullende Angiografie en OCT/IVUS* Follow-ups geven geen extra risico voor de deelnemers in de vorm van complicaties en een hogere stralings dosis. Het directe voordeel voor de patient is de kans op ontdekking en een pro-actieve behandeling van een mogelijke laesie en/of restenose, hetgeen een serious event in een latere fase kan voorkomen.

*Als zowel IVUS en OCT op medische indicatie worden gedaan, tijdens de PCI, in

de standaard dagelijkse praktijk.

ECG's zijn noodzakelijk tijdens de screening en voorafgaand aan ontslag en een extra bloedbepaling kan gedaan moeten worden, voorafgaand aan, de angiografische follow-up 9 maanden na de interventie.

Concluderend, alle deelnemers zullen een intensievere medische follow-up hebben dan in de reguliere praktijk, hetgeen een voordeel kan hebben in de klinische lange termijn uitkomsten van de individuele deelnemers.

Contactpersonen

Publiek

Biotronik

Ackerstrasse 6
8081
CH

Wetenschappelijk

Biotronik

Ackerstrasse 6
8081
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)

1. Proefpersoon heeft schriftelijk toestemming gegeven na ontvangst informatie
2. Proefpersoon is * 18 jaar en * 80 jaar
3. Enkele de novo laesie met * 50% en <100% stenose in maximaal 2 kransslagaderen
4. Proefpersoon, doelveat(en) en laesie(s) komen in aanmerking voor PCI met de Orsiro-stent
5. De lengte van de doellaesie is * 26 mm (visueel vastgesteld of via online kwantitatieve coronaire angiografie (Quantitative Coronary Angiography, QCA) en kan worden bedekt met één onderzoeksstent
6. De diameter van het doelreferentievat is * 2.25 mm en * 4.0 mm (visueel vastgesteld of via online QCA)
7. TIMI-flow doelveat(en) * 2
8. Proefpersoon is een acceptabele kandidaat voor CABG
9. Klinisch bewijs van ischemische hartaandoening en/of een positief functieonderzoek, stabiele of instabiele angina pectoris of gedocumenteerde stille ischemie
10. In aanmerking komend voor dubbele antitrombocyten therapie met acetylsalicylzuur (ASA) plus clopidogrel, prasugrel, ticlopidine of ticagrelor

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Vrouwen die zwanger zijn en/of borstvoeding geven of vrouwen die van plan zijn om tijdens de duur van het onderzoek zwanger te worden
2. Bewijs van myocardinfarct binnen 72 uur vóór indexprocedure
3. Proefpersonen met CK-, CK-MB- (optioneel) en/of troponineconcentratie hoger dan de normaalwaarden binnen 24 uur vóór de procedure
4. Onbeschermde ziekte van de linker hoofdkransslagader (stenose > 50%)
5. Coronaire hartziekte in drie vaten ten tijde van de procedure
6. Trombus in doelveat
7. Geplande interventionele behandeling van enig ander vat dan het doelveat binnen 30 dagen na de ingreep
8. Geplande interventie in het doelveat na de indexprocedure
9. Ostiale doellaesie (binnen 5.0 mm van vatoorsprong)
10. Aftakking > 2.0 mm diameter maakt deel uit van de doellaesie
11. Gedocumenteerde ejectiefractie van linker ventrikel (LVEF) * 30%
12. Sterk verkalkte laesie
13. Doellaesie bevindt zich in of wordt gevoed door een arteriële of veneuze bypass-prothese
14. De doellaesie vereist behandeling met een ander hulpmiddel dan de predilatatieballon vóór stentplaatsing (inclusief maar niet beperkt tot directionele coronaire atherectomie, excimerlaser, roterende atherectomie, snijballon enz.)
15. Bekende allergie voor: acetylsalicylzuur (ASA), heparine, contrastmiddel, sirolimus,

- everolimus of soortgelijke geneesmiddelen (zoals ABT 578, biolimus, tacrolimus); CoCr, PLLA, siliciumcarbide
16. verminderde nierfunctie (serumcreatinine > 2,5 mg/dl of 221 $\mu\text{mol/l}$, bepaald binnen 72 uur vóór interventie)
17. Proefpersoon krijgt orale of intraveneuze immunosuppressiebehandeling (bijv. inclusief steroïden via inhalatie) of heeft bekende levensbeperkende immunosuppressie- of auto-immuunziekte (zoals humaan immunodeficiëntievirus, systemische lupus erythematosus, maar exclusief diabetes mellitus)
18. Proximaal of distaal van de doellaesie gelegen stenose die in de toekomst revascularisatie vereist of die de doorstroming belemmert
19. Levensverwachting van minder dan 1 jaar
20. Geplande operatie of tandheelkundige chirurgische procedure binnen 6 maanden na de indexprocedure
21. Volgens de mening van de onderzoeker zal de proefpersoon niet aan de follow-upvereisten kunnen voldoen
22. De proefpersoon doet op dit moment mee aan een ander onderzoek en heeft het primaire eindpunt niet bereikt

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	08-12-2011
Aantal proefpersonen:	35
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Orsiro (Sirolimus-afgevende stentsysteem)
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	NCT01356888
CCMO	NL36465.100.11

Resultaten

Einddatum onderzoek: 23-03-2017

Totaal aantal deelnemers: 28

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries