

Een hoofdonderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van ADRC*s Die Via de intrAcoronaire weg worden toegediend bij de behaNdeling van patiënten met een aCuut myocardinfarct mEt verhoogd ST-segment * Het ADVANCE-onderzoek

Gepubliceerd: 02-09-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Veiligheid en werkzaamheid van ADRC*s die via de intracoronaire weg worden toegediend bij de behandeling van patiënten met acuut myocardinfarct met verhoogd ST-segment (STEMI)

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Myocardaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36077

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ADVANCE

Aandoening

- Myocardaandoeningen

Synoniemen aandoening

hart infarct, hartaanval

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Cytori Therapeutics Inc.

Overige ondersteuning: Sponsor; biotechnology company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: acuut MI, ADRC

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

effectiviteits parameters zullen gemeten worden via de volgende modaliteiten:

MRI (Appendix 3):

- o MI grootte (late enhancement)

- o LVEF

- o LV-EDV

SPECT (Appendix 5)

- o Perfusion: Visual Rest Score (VRS) and Total Severity Score (TSS)

Veiligheids Parameters

*Coronary Angiography (Appendix 8)

- o TIMI flow

*Coronary flow reserve (Appendix 4)

*Major Ventricular Arrhythmias: 24 hour Holter Monitoring

*Adverse Events, Severe Adverse Events, MACCE: AE, SAE, MACCE Criteria below

Secundaire uitkomstmaten

-Her-infarct.

-Quality of Life (QOL): Seattle Angina Questionnaire (SAQ) and Euro Qual. score

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er is aangetoond dat het gebruik van volwassen stamcellen uit verschillende bronnen de hartfunctie verbeteren in acute en chronische hartaandoening. Een aantal pilot studies met behulp van intramyocardiale injectie van beenmerg mononucleaire cellen hebben veelbelovende resultaten laten zien bij patiënten met chronische ziekte van het myocard, als een adjuvans bij chirurgie bypass, bij patiënten met ischemische hartfalen, en bij patiënten na een acuut myocard infarct. Bovendien hebben veel gerandomiseerde studies een significant voordeel aangetoond van de behandeling met beenmerg mononucleaire cellen in acuut myocard infarct (AMI).

Veel onderzoeken lieten kleine (<5%) verbetering van de linker ventrikel ejectiefractie (LVEF) secundair aan verbeteringen in linker ventrikel dimensies zien. Maar meer recente studies hebben aangetoond dat een afname in grootte van het infarct in de linker ventrikel een belangrijke rol speelt in ziekte-en sterfte van AMI patients. Hoewel de mechanismen van de vermindering in infarctgrootte onvolledig blijft opgehelderd, wordt verondersteld dat een aantal mechanismen bij dit opmerkelijke proces betrokken zijn zoals: anti-apoptose, paracrine effecten, neo-angiogenese en misschien differentiatie.

Veel bronnen voor volwassen stamcellen zijn ontdekt met inbegrip van beenmerg, de skeletspieren, bloed en vetweefsel. Autologe vet-afgeleide regeneratieve cellen (ADRCs) zijn verkregen uit subcutaan vetweefsel; weefsel door verwerking lipoaspirate. Bij de bereiding van de therapeutische doses van ADRCs is geen celcultuur betrokken en kan worden bereikt in minder dan twee uur vanaf het tijdstip van donorweefsel acquisitie. Dit resulteert in een behandeling hetzelfde moment als de bereiding van de cellen, zodat er geen extra visite nodig is. Als ADRCs worden bereid met de methoden van Cytori voor winning, wassen en concentratie, bevat de resulterende celsuspensie ten minste twee verschillende celtypen die bekend zijn van belang voor de genezing en regeneratie van de weefsels, maar de suspensie is vrij van eventuele vetcellen (adipocyten). Deze cellen bevatten onder andere ook stamcellen uit vetweefsel en endotheliale precursorcellen. ADRCs zijn multipotente cellen die in staat zijn te differentieren in meerdere cellijnen in vitro, zoals adipocyten, osteoblasten, chondrocyten, myocyten, hepatocyten, en neuronen in vitro, afhankelijk van de passende specifieke voorwaarden en stimulerende

factoren. Het differentiatie potentieel is vergelijkbaar met beenmerg afgeleide stamcellen van volwassenen en de gebruikelijke overvloed aan vetweefsel bij menselijke patiënten en de hogere frequentie van volwassen stamcellen per massa-eenheid laat snelle isolatie van een efficiënt aantal cellen toe zonder een celweek voor vermeerdering.

Hoewel de meerderheid van de studies heeft aangetoond dat er een verbetering is in de hartfunctie op korte termijn, suggereert de lange termijn follow up dat voor sommige patiënten het voordeel van voorbijgaande aard is. Een studie toonde aan dat de therapie met beenmergstamcellen bij patiënten met hypertensie of minder ernstige hartaanvallen eerder het verlies in diastolische functie vertraagde dan voorkwam, zodanig dat vijf jaar na de behandeling een substantieel deel (hoewel niet alle) van het verschil tussen behandelende en controle groep is verdwenen. Aan de andere kant werd in dezelfde studie opgemerkt dat het effect van de behandeling nog bestaat na vijf jaar in de patiënten met grotere transmuraal infarcten. Andere studies suggereren een vergelijkbare vergroot voordeel in patiënten met meer ernstige schade. Dit is consistent met de design van de huidige studie (ADVANCE) waarbij de inclusie beperkt is tot alleen die patiënten met een meer ernstig, transmuraal infarct.

In een klinische haalbaarheids studie (APOLLO), werden ADRCs in een dosis van 20×10^6 toegediend in de kransslagaders van het AMI-patiënten. Dit resulteerde niet in veiligheids gerelateerde bijwerkingen gebeurtenissen gerelateerd aan het infuus. Het resulteerde in klinisch relevante vermindering (3,5-voudige verbetering) in perfusie defect gemeten met Stestimibi SPECT, 62% relatieve afname in procenten van de grootte in het linker ventriculaire infarct (LVI%) genormaliseerd voor ventriculaire grootte als gemeten door Gd contrast MRI en klinisch relevante verbetering in ejectiefractie gemeten door SPECT-en 3D-echocardiografie bij patiënten behandeld met ADRCs vergeleken met de placebo groep. Bij patiënten die geen verstoringen in hun bloedstollings mechanisme, was de liposuctie en het toedienen van ADRCs in de populatie met STEMI veilig. Er waren geen negatieve veranderingen in TIMI flow, CFR, Pro BNP, ventriculaire aritmieën of andere veiligheidskwesties gezien tijdens de zes maanden follow-up periode. Vanwege deze gunstige pre-klinische en klinische resultaten, is een vervolg op het klinisch onderzoek op zoek naar gegevens over de werkzaamheid bij de behandeling van acuut hartinfarct met ADRCs gerechtvaardigd. Verdere details van deze studies kan worden gevonden in de Investigator Brochure, die uitgebreide informatie bevat over het onderzochte product.

Doel van het onderzoek

Veiligheid en werkzaamheid van ADRC*s die via de intracoronaire weg worden toegediend bij de behandeling van patiënten met acuut myocardiinfarct met verhoogd ST-segment (STEMI)

Onderzoeksopzet

- * Prospectief
- * Gerandomiseerd, uit 3 groepen bestaand
- * Placebo-gecontroleerd
- * Dubbelblind
- * Monstergrootte: ca. 360 patiënten
- * Patiënttoewijzingsverhouding: 2:2:1
- * Centra: max. vijfendertig actieve (35) internationale klinische instellingen
- * Eén geplande tussentijdse analyse zal worden uitgevoerd na afloop van het 6 maanden durende vervolgonderzoek zodra ca. 105 te evalueren (42,42,21 in de groepen lage dosis, hoge dosis resp. placebo) patiëntgegevens beschikbaar zijn.
- * De Sponsor kan besluiten om de tussentijdse analyse niet uit te voeren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na screening zullen de patienten een liposuctie ondergaan om ADRCs te verkrijgen. De cellen zullen geïnjecteerd worden in de target coronair vaten nadat een selectieve coronair angiogram is gemaakt. Dit wordt herhaald na de cel injectie.

Inschatting van belasting en risico

De veiligheid van liposuctie en intracoronaire injectie van ADRCs in patienten met AMI is gedemonstreerd door Cutori in de APOLLO en PRECISE studie. In APOLLO traden geen adverse events op gerelateerd aan de intracoronaire injectie van ADRCs met negatieve gevolgen voor de TIMI flow of CFR; adverse events na liposuctie traden op in twee patienten, die beide farmacologisch geïnduceerde afwijkingen hadden in de stollingscascade door glycoproteïne remmers en anti-coagulantia. Nadat het protocol was geamendeerd om glycoproteïne remmers te excluderen en het controleren van heparine gebruik, traden er geen significante bloedingen meer op. Liposuctie behelst het subcutaan injecteren van Lactaat Ringer's oplossing dat een lokaal anaestheticum en epinephrine bevat (tumescent solution). In de APOLLO en PRECISE studie, significante systemische hemodynamische effecten van deze twee agentia werden niet waargenomen.

Hoewel niet waargenomen in de APOLLO, intracoronaire injectie van cellen kan resulteren in een acute vermindering van de bloedtoevoer, zich manifesterend in een afname van CFR en TIMI, door een microcapillaire blokkade van het vasculaire bed. Daarom worden CRF gemeten en TIMI flow bekeken gedurende en na de transplantatieprocedure.

Andere gelijkende cellen, waarbij ook cellen verkregen uit beenmerg, zijn succesvol toegediend via deze route met gelijkende risico's en complicaties als andere coronaire interventies.

Studie patienten zullen geïnformeerd worden over de risico's en voordelen via het informed consent proces. Veiligheid van de transplantatie procedure zal continue gemonitord worden door de Co-PIs en onderzoekers, en zullen deel uit maken van iedere DMC (data monitoring committee) review. Iedere mogelijke bijwerking van deze procedure zal door de CEC bekeken worden.

Contactpersonen

Publiek

Cytori Therapeutics Inc.

3020 Callan Road
San Diego, CA 92121
US

Wetenschappelijk

Cytori Therapeutics Inc.

3020 Callan Road
San Diego, CA 92121
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)

*Acuut myocardinfarct waarbij het aangetaste bloedvat met succes werd geopend en gestent.

*Myocardinfarctcriteria:

*Ischemische symptomen EN

*Ontwikkeling van pathologische Q-golven op het ECG; of

*ECG-veranderingen die wijzen op ischemie (ST-segment verhoogd of verlaagd); of

*Nieuw linker bundeltakblok: EN

- *Creatinefosfokinase iso-enzymen (vorm MB) > 100 IE/l tussen opname en randomisatie
- *Succesvolle revascularisatie van de aangetaste laesie in een hoofdvat van het epicard (gedefinieerd als het eerste behouden herstel van TIMI 3 flow) binnen 150 minuten tot 12 uur gedefinieerd als:
 - * TIMI 3 flow
 - * Niet meer dan 10% resterende stenose, volgens online QCA of visuele beoordeling
 - * Geen dissectie/wazigheid aan het einde van de procedure
 - * Geen resterende bloedstolsels
 - * Volledige appositie van de stent door IVUS
 - * Geen MACCE tijdens deze ziekenhuisopname dan de MI waarvoor de patiënt werd opgenomen
- *Niet meer dan één geplaatste intracoronaire stent ter behandeling van de doellaesie zonder vertakking tijdens de primaire PCI, waarbij één aanvullende stent is toegestaan ter behandeling van coronaire dissectie
- *Aandoening van meerdere vaten: patiënten met maximaal één aanvullende laesie niet zijnde de doellaesie in een ander epicardvat dan het doelvast, kunnen aan het onderzoek deelnemen. Als de niet- doellaesie wordt behandeld tijdens de PCI voor AMI, dan moeten beide laesies voldoen aan de criteria voor succesvolle revascularisatie; is dat het geval, dan komt de patiënt voor deelname in aanmerking. Als de niet-doellaesie niet tijdens deze procedure wordt behandeld, zal de patiënt worden ingepland voor behandeling van de niet-doellaesie niet eerder dan 7 maanden na de indexprocedure. Als de niet-doellaesie vanwege ischemie revascularisatie vereist kan die procedure, indien nodig, worden uitgevoerd, en de revascularisatie zal niet worden beschouwd als een MACE- of TVF-gebeurtenis.
- *Hypokinetisch of akinetisch gebied dat overeenkomt met de plaats van de laesie in kwestie, zoals bepaald via een linker ventriculogram tijdens de primaire PCI
- *Linker ventriculaire ejectiefraction (LVEF) *30% en *45% door 2D TTE
- *Hgb en serumcreatinine WNL tussen PCI en liposuctie
- *Mogelijkheid om liposuctie uit te voeren om minimaal 220 ml vetweefsel te verkrijgen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- *Meer dan 24 uur tussen PCI en het begin van de celinfusie
- *Meer dan twaalf uur of minder dan 150 minuten tussen het begin van de eerste AMI-symptomen en revascularisatie, gedefinieerd als herstel van ten minste TIMI 3 flow
- *LVEF <30% of >45% door 2D TTE
- *Hematoom op de vasculaire toegangsplaats na PCI en voorafgaand aan de liposuctie
- *In stappen uitgevoerde behandeling van coronaire vaatlijden met meer dan één enkele niet-doellaesie (zoals hierboven beschreven)
- *Maligne tumor
- *Acute of chronische bacteriële of virale infectieziekte
- *Pacemaker, ICD of andere contra-indicatie voor MRI
- *Matige of ernstige COPD
- *Mechanische beademing vereist op het moment van de geplande liposuctie
- *Cardiogene shock aanwezig na PCI

- *Eerdere MI, cardiomyopathie of eerdere ziekenhuisopname voor congestief hartfalen (CHF)
- *Eerdere ventriculaire fibrillatie of blijvende ventriculaire tachycardie tussen de ziekenhuisopname en randomisatie
- *Patiënten met een verhoogd risico op bloedingen inclusief, maar niet beperkt tot:
 - a. patiënten die binnen zeven dagen vóór de liposuctie een glycoproteïneremmer hebben gekregen
 - b. patiënten die binnen 1 uur vóór de liposuctie een anticoagulans hebben gekregen, of
 - c. patiënten met een aPTT van $\geq 1,8$ keer de controlewaarde vóór de liposuctie. Zodra de aPTT weer is teruggekeerd naar de gedocumenteerde waarden van lager dan 1,8 UNL, mag de onderzoeker doorgaan met de liposuctie
 - d. Toediening van een trombolysemiddel in de voorafgaande 24 uur
- *Hemodynamische instabiliteit binnen 8 uur vóór randomisatie, gedefinieerd als de aanwezigheid van een van de volgende:
 - *Noodzaak van therapeutische doses inotrope middelen gedurende meer dan 1 uur om de bloeddruk boven 90 mmHg te houden, vóór of na de PCI
 - *Systolische bloeddruk < 90 mmHg gedurende meer dan 1 uur
 - *Hartslag > 110 slagen/min. gedurende meer dan 1 uur
 - *Aanhoudend atriumfibrilleren (voor MRI-kwaliteit)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-05-2011
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Generieke naam: Somatische cellen autoloog

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-09-2010

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-01-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-07-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Afgewezen

Datum: 25-07-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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
EudraCT	EUCTR2010-022153-42-NL
CCMO	NL33462.000.10