

Evaluatie met OFDI (Optical Frequency Domain Imaging [beeldvorming met optische frequenties]) van de bedekking van de stentstruts van de nieuwe Terumo medicatie afgevende stent TCD-10023 met een biologisch afbreekbaar polymeer na 1, 2 en 3 maanden post implantatie.

Gepubliceerd: 19-12-2013 Laatste bijgewerkt: 23-04-2024

Het primaire doel van deze studie is om via OFDI (beeldvorming met optische frequenties), de bedekking te evalueren van de stentstruts van de sirolimus-afgevende TCD-10023 stent, met biologisch afbreekbaar polymeer, 1, 2 en 3 maanden na stent...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38569

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DISCOVERY 1-TO-3 studie

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

Synoniemen aandoening

Coronair vaatlijden en bedekking van stent struts - vernauwing in de kransslagaders en groei van weefsel (endotheel) binnen de stent

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Terumo

Overige ondersteuning: Funding by industry: Terumo Europe nv

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: - bedekking van stent struts, - medicatie afgevende stent, - OFDI

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is het via OFDI beoordeelde percentage bedekking van de stentstruts, 3 maanden post-procedure. Hypothese: <20% onbedekte struts 3 maanden post-procedure.

Het Primaire eindpunt wordt beoordeeld voor alle laesies met enkelvoudige stent implantatie.

Secundaire uitkomstmaten

1. Aantal (%-age) bedekte stentstruts na 1 en 2 maanden
2. Aantal (%-age) gestente laesies met >10 % onbedekte stentstruts na 1, 2 of 3 maanden
3. Aantal (%-age) gestente laesies met >20% onbedekte stentstruts na 1, 2 of 3 maanden
4. Percentage stentstruts met malappositie na 1, 2 en 3 maanden
5. Hoeveelheid in-stent intima hyperplasie (mm³) na 1, 2 en 3 maanden
6. Hoeveelheid in-segment intima hyperplasie (mm³) na 1, 2 en 3 maanden
7. Neo-intima dikte (µm) na 3 maanden
8. In-stent late-lumen loss na 3 maanden via QCA

9. In-segment late lumen loss na 3 maanden via QCA
 10. Revascularizatie van de doel-laesie (Target Lesion Revascularisation - TLR) na 1, 3 en 12 maanden post-procedure;
 11. Revascularizatie van het doel-bloedvat (Target vessel Revascularisation - TVR) na 1, 3 en 12 maanden post-procedure;
 12. Doel-laesie falen (Target Lesion Failure -TLF) - samengesteld eindpunt van Cardiaal overlijden, doel-vat gerelateerd Myocardiaal infarct (MI) en klinisch aanwijsbaar doel-laesie revascularizatie na 1, 3 en 12 maanden post-procedure;
 13. Major Cardiac Adverse Events (MACE) gedefinieerd als cardiaal overlijden, Myocardinfarct (Q wave en non-Q wave), emergent coronaire arteriële bypass-operatie, of revascularizatie van de doel-laesie na 1, 3 en 12 maanden post-procedure;
 14. Stent trombose na 1, 3 en 12 maanden post-procedure.
- Alle secundaire eindpunten worden beoordeeld voor alle laesies met enkelvoudige of overlappende stent implantatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Stent trombose is een zeldzame, maar ernstige gebeurtenis aangezien het gekoppeld is aan hartinfarcten, plotseling overlijden en hartfalen. Het komt voor bij 0,7-1,0% van de PCI procedures binnen het jaar met daarna een jaarlijkse incidentie van 0,1-0,7%, afhankelijk van het type stent dat wordt gebruikt. Daarom is preventie van stent trombose in de vroege (<30 dagen na PCI), late (> 30 <360 dagen) en zeer late (> 360 dagen) fase klinisch zeer relevant.

Tegenwoordig wordt dubbele antistollingsmedicatie (DAPT - Dual Antiplatelet Therapy) gegeven voor ten minste 9-12 maanden na coronaire medicijn afgevend

stent (DES - Drug Eluting Stent) implantatie om het risico voor de vroege en late stent trombose te verlagen, hoewel dit alleen wordt toegepast op basis van niet-gerandomiseerde observaties en deskundig advies. Bovendien is DAPT therapie geen 100% beschermende therapie, aangezien stent trombose nog steeds optreedt onder DAPT regime. En of uitgebreid DAPT opname langer dan een jaar na DES implantatie als gunstig wordt aanzien moet nog bepaald worden, maar het is zeer waarschijnlijk geassocieerd met een hoger bloedingsrisico voor de patiënt.

Stent factoren gerelateerd aan stent trombose zijn het aantal onbedekte stent struts en de mate van slecht gepositioneerde stent struts tegen de vaatwand. Beiden zijn sterk afhankelijk van het type stent, waarbij het polymeer (in combinatie met het geneesmiddel) onvolledige genezing veroorzaakt van de vaatwand, chronische ontsteking of overgevoeligheidsreactie en eventueel onvolledig re-endothelialisatie of onvolledige dekking en verankering van de stent in de vaatwand. Het gebruik van meer duurzame biocompatibele polymeren of biologisch afbreekbare polymeren hebben het potentieel om de bovengenoemde triggers voor stent factoren gerelateerd aan stent trombose te overwinnen. Het is onlangs aangetoond in vergelijkende stent studies, zoals COMPARE I, SPIRIT IV en LEADERS studies, waarbij meer biocompatibele of biologisch afbreekbaar polymeer beklede DES aanzienlijk lagere hoeveelheid stent trombose vertonen dan de eerste generatie DES of ten minste gelijkwaardig zijn aan de bewezen biocompatibele duurzame fluoropolymeer van de everolimus-afgevende stent met dunne Kobalt-Chroom stent struts (COMPARE II, RESOLUTE AC).

OCT (Optical Coherence Tomography) of OFDI (Optical Frequency Domain Imaging) zijn nieuwe intravasculaire beeldvormende modaliteiten met een veel hogere resolutie ten opzichte van intravasculaire ultrasound (IVUS). Deze nieuwe technieken worden gebruikt om de hoeveelheid dekking en de hoeveelheid slecht gepositioneerde stent struts te onderzoeken. Hoewel er geen universele aanvaarde criteria bestaan voor de relatie tussen stent dekking of malappositie en stent trombose, hebben recente studies met de nieuwere generatie medicijn-afgevende stents aangetoond dat stent dekking $>90\%$ is en malappositie $<3\%$ is van de totale onderzochte stent struts door middel van OCT 6 tot 13 maanden na implantatie.

De bedoeling van deze pilot studie is om de absolute stent dekking te onderzoeken 1, 2 en 3 maanden na implantatie van een nieuwe sirolimus-afgevende stent bestaande uit dunne Kobalt-Chroom stent struts met een abluminale bioafbreekbare polymeer dat oplost in 3 maanden tijd. Na 3 maanden, wanneer het polymeer is opgelost en het geneesmiddel afgegeven, blijft een inerte naakte metalen stent over. Dit zal de weg leiden voor een grootschalig gerandomiseerd onderzoek, waaruit blijkt dat een 3 maanden DAPT regime zo veilig is als 6 tot 9 maanden DAPT en mogelijks zal resulteren in minder bloedingen.

OFDI Analyse

In het laatste decennium heeft de krachtige beeldvormingstechniek - optical frequency domain beeldvorming - aan populariteit gewonnen en wordt vaak

gebruikt om het vaatwand genezingspatroon na DES implantatie te bestuderen en ook om mogelijke onderliggende mechanismen te evalueren op ongewenste effecten, in het bijzonder diegenen die stent trombose veroorzaken. De hypothese werd voorgelegd dat vertraagde genezing en onvoldoende dekking van stent struts predisponerende factoren zijn voor ontwikkeling van stent trombose.

In een systematische review van de stent struts bekleding van verschillende DES, beoordeeld door optische coherentie tomografie op 6 maanden, toonden de eerste generatie sirolimus eluting stent Cypher en paclitaxel eluting stent Taxus respectievelijk 10,86% en 5,49% niet gedekte stent struts. Op 9 maanden had de Cypher stent 8,12% onbedekte stent struts terwijl de XIENCE everolimus-afgevende stent 3,12% onbedekte stent struts had, vergelijkbaar met TCD-10023 stent na 6 maanden (3,8%). De totale frequentie van slecht gepositioneerde stent struts voor TCD-10023 stent was 1,66% op 6 maanden, tot nu toe één van de laagste gerapporteerde waarden. Het verkregen resultaat in RESOLUTE alle-comers studie, die zotarolimus (Endeavor Resolute) en everolimus (Xience) afgevende stents beoordeelde, toonde respectievelijk een dekkingsgraad van 92,6% en 94,2%. Deze studie testte stent struts bedekking 13 maanden na de implantatie van twee stents met vergelijkbare ontwerpkenmerken als de TCD-10023 stent, behalve dat beide stents permanente polymeren hebben, wat aantoont dat de TCD-10023 stent een sterke neiging vertoont voor goede stent struts bedekking aangezien op 6-maanden de percentage bedekte stent struts hoger was.

Guagliumi et al. bestudeerden de impact van stent legeringen op de menselijke vasculaire respons op everolimus door het vergelijken van twee DES met verschillende platformen (kobalt-chroom - Xience DES en platina-chroom Promus Element), met dezelfde coating en geneesmiddelformulering. Zij vonden dat na 6 maanden beide stents een gelijkaardig gedrag vertoonden ten opzichte van de vaatwand met een lage hoeveelheid aan slecht gepositioneerde stent struts (1,51% in platina-chroom en 1,80% in kobalt-chroom). Die bevindingen zijn ook zeer vergelijkbaar met 1,66% voor de TCD-10023 DES. Het percentage van ongedekte stent struts was hoger dan in TCD-10023 (8,5% en 5,9% platina en kobalt-chroom respectievelijk).

Al deze bevindingen wijzen op uitstekende resultaten voor de TCD-10023 stent , wat gezien het ontwerpconcept ons zal toelaten om het veiligheidsprofiel te onderzoeken binnen 3 maanden na implantatie en potentieel kortere DAPT regimes te bestuderen en dus mogelijks tot een lager risico op bloedingen zal leiden na de implantatie van de stent, en tegelijk de veiligheid van de patiënt te garanderen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is om via OFDI (beeldvorming met optische frequenties), de bedekking te evalueren van de stentstruts van de sirolimus-afgevende TCD-10023 stent, met biologisch afbreekbaar polymeer, 1, 2 en 3 maanden na stent implantatie.

Dit is een eerste haalbaarheidsonderzoek naar mogelijk verkort gebruik van dubbele antistollingsmedicatie na implantatie van deze medicatie afgevende stent.

Onderzoeksopzet

Een prospectieve, enkelvoudige, multicentrische, open label studie met een adaptief ontwerp.

Alle patiënten ondergaan:

- een angiografisch opvolgingsonderzoek na 3 maanden
- OFDI beeldvorming na procedure en op 1, 2 en 3 maanden post procedure
- een klinisch opvolgingscontact na 1 jaar.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten geschikt voor deelname aan de studie zullen behandeld worden met de studie stent: sirolimus afgevende coronaire TCD-10023 stent met biologisch afbreekbaar polymeer. Geen vergelijkende arm.

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke ongemakken gerelateerd aan de studie:

Voor en na stent implantatie zal een bloedtest (15ml - analyse van cardiale enzymen) en ECG worden afgenomen volgens de standaard procedures van het ziekenhuis. Na plaatsing van de coronaire stent(s) zal een OFDI evaluatie van de behandelde vernauwingen verricht worden. Dubbele bloedverdunnende medicatie (DAPT) zal voorgeschreven worden voor een periode van minstens 6 maanden volgens dagelijkse praktijk van de afdeling.

De patiënten zullen gevraagd worden om ongeveer 3 maanden na de eerste ingreep terug te komen in het ziekenhuis voor evaluatie van algemeen welzijn en routinematig fysisch onderzoek, en voor angiografische en OFDI-evaluatie van de behandelende vernauwingen.

Na 12 maanden zal de patiënt telefonisch gecontacteerd worden door het onderzoeksteam voor een evaluatie van zijn algemeen welzijn en gezondheid.

Mogelijke risico's gerelateerd aan deelname aan de studie:

De mogelijke risico's van een stentimplantatie in deze studie zijn niet anders dan de mogelijke risico's bij de standaardprocedure van een stentimplantatie en kunnen de volgende omvatten:

- Hevige bloeding in de liesstreek bij gebruik van bloedverdunnende medicatie (4 op 100 patiënten)
- Overlijden (minder dan 7 op 1000 patiënten)
- Dringende bypass operatie (15 op 10000 patiënten)
- Hartaanval (4 op 1000 patiënten)
- Hersenbloeding (2 op 1000 patiënten) risico hangt samen met de aanwezigheid van bloedverdunnende medicatie.

- Er bestaat geen garantie dat de stent het bloedvat open houdt en een latere restenose van de ader voorkomt.

Hoewel het zeer onwaarschijnlijk is, zijn er mogelijk ook risico*s die op dit moment nog niet bekend zijn. De resultaten van de stentimplantatie kunnen niet voor 100% gegarandeerd worden. Als de ingreep niet succesvol wordt voltooid, kunnen bijkomende behandelingen noodzakelijk zijn.

Elke coronaire angiografie gaat gepaard met straling als onderdeel van de speciale met röntgenstralen gestuurde ingreep. De stralingsdosis bij een coronaire angiografie is het equivalent van twee jaar natuurlijke achtergrondstraling

De risico*s verbonden aan de angiografie zijn:

- Overlijden (1 op 10000 patiënten)
- Dringende angioplastiek +/- stent (1 in 1000 patiënten)
- Dringende bypassoperatie (1 op 10000 patiënten)
- Hartaanval (5 op 10000 patiënten)
- Hersenbloeding (7 op 10000 patiënten)
- Bloeding (4 op 100 patiënten)

De risico*s verbonden aan het gebruik van de OFDI catheter zijn niet verschillend van de risico*s verbonden aan een ballondilatatie en/of stentimplantatie op zich. Bijkomende catheters zullen in de kransslagader worden ingebracht. Dit houdt een klein risico in op beschadiging van het bloedvat; de patiënt kan ook pijn in de borst ervaren (veroorzaakt door een kramp van de kransslagader). De stent kan mogelijk worden beschadigd of verplaatst. Het is belangrijk te onthouden dat bij optreden van deze klachten, deze snel door medicatie verlicht kunnen worden. Buitengewone, bijkomende stentimplantatie of bypassoperatie kunnen nodig zijn.

Mogelijke voordelen verbonden aan deelname aan de studie:

Deelname aan de studie zal geen rechtstreeks voordeel met zich meebrengen behalve dat de behandelende arts de medische toestand van de patiënt op regelmatige basis zal opvolgen zodat ieder teken van ziekte op tijd opgespoord kan worden. De resultaten van deze studie zullen voor wetenschappelijke doeleinden gebruikt worden, wat zal leiden tot verhoogde kennis van de beste behandelende ingrepen en medicatie voor de medische klachten van de patiënt.

Contactpersonen

Publiek

Terumo

Interleuvenlaan 40
Leuven 3001
BE

Wetenschappelijk

Terumo

Interleuvenlaan 40
Leuven 3001
BE

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. De patiënt is minimaal 18 jaar oud;
2. De patiënt is een geschikte kandidaat om een PCI te ondergaan;
3. De patiënt is een meervoudig coronaire vaatlijder met ≥ 2 nieuwe laesies in oorspronkelijke coronaire arteries, geschikt voor de behandeling met de TCD-10023 medicijn afgevende stent;
4. De doel-laesies zijn geschikt om een OFDI onderzoek te ondergaan;
5. De patiënt heeft nood aan een nieuwe geplande interventie tussen de 3-5 weken na de initiële procedure, afhankelijk van de beoordeling van de behandelende arts;
6. De diameter van het doel-bloedvat is tussen 2.5 - 4.0 mm (visueel beoordeeld);
7. De patiënt heeft het geïnformeerde toestemmingsformulier ondertekend.
8. De patiënt is aangesloten bij de sociale zekerheid of een gelijkwaardig systeem (alleen voor Frankrijk).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De patiënt heeft een gekende allergie voor sirolimus, cobalt, chroom, nikkel, of contrastvloeistof (dat niet op voorhand adequaat behandeld kan worden);
2. De patiënt is niet geschikt voor de inname van dubbele anti-stollingsmedicatie vanwege aanwezige of recente bloedingen, of het gebruik van vitamine K antagonisten, zoals warfarin, dabigatran, rivaroxaban of acenocoumarol;
3. De patiënt die aangemeld wordt met een STEMI vóór de initiële procedure;
4. De patiënt met Killip class > 1 at bij opname;
5. De patiënt met een cardiogene shock;
6. Vrouwelijke patiënten in hun vruchtbare periode;
7. Patiënten met een levensverwachting van minder dan 1 jaar;
8. Patiënten met een verwachte ingrijpende operatie binnen de 3 maanden;
9. De patiënt heeft een hoofdstam laesie $\geq 50\%$;
10. Doel-laesie is een bifurcatie die een dubbele stenting techniek vereist;
11. Doel-laesie die ernstig gecalcificeerd is;
12. Doel-laesie is aorta-ostiaal gelegen (binnen 3 mm van het begin van het bloedvat);
13. Patiënten die lijden aan nierfalen gedefiniëerd als geschatte Glomerular Filtration Rate (eGFR) $< 50 \text{ mL/min/1.73m}^2$;
14. Doel-laesies hebben méér voorbereiding nodig dan alleen ballon dilatatie;
15. De patiënt neemt momenteel deel aan een andere drug of device studie waarvan het primaire eindpunt nog niet bereikt werd, of klinisch interfereert met de huidige studie eindpunten.
Studies met lange follow-up waarvan de producten ondertussen in de handel verkrijgbaar zijn, worden niet meer beschouwd als experimenteel onderzoek;
16. Volgens de opinie van de behandelende geneesheer heeft de patiënt één of meerdere co-morbiditeiten die de patiënt zijn mogelijkheid om deel te nemen aan de studie of de opvolgingsvisites limiteert of een impact heeft op de wetenschappelijke integriteit van de studie;
17. Patiënt onder rechtsbescherming (alleen voor Frankrijk).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum: 01-12-2013
Aantal proefpersonen: 36
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: coronaire medicatie afgevende stent
Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-12-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: TWOR: Toetsingscommissie Wetenschappelijk Onderzoek Rotterdam e.o. (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-05-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: TWOR: Toetsingscommissie Wetenschappelijk Onderzoek Rotterdam e.o. (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-09-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: TWOR: Toetsingscommissie Wetenschappelijk Onderzoek Rotterdam e.o. (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	NCT01844843
CCMO	NL44520.101.13