

Vergelijkend onderzoek tussen oplosbare en metalen stents voor een vernauwing in de kransslagvaten en de invloed op de doorbloeding van de hartspier gemeten met positron emissie tomografie (PET).

Gepubliceerd: 23-05-2013 Laatste bijgewerkt: 25-04-2024

Het doel van het voorgestelde onderzoek is het bepalen van de impact van VRT, in vergelijking met de conventionele drug-eluting stent, op endotheel afhankelijke vasodilatatie en maximale hyperemische myocardperfusie met behulp van H2150 PET.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39000

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

VANISH

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

Synoniemen aandoening

Coronairlijden, vernauwde kransslagader

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Abbott, Bijdrage Farmaceutisch bedrijf; Abbott

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: H2150 PET, myocardperfusie, resorbeerbare stent, revascularisatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Myocardperfusie (MBF): MBF metingen in rust MBF, tijdens endotheel afhankelijke vasodilatatie veroorzaakt door een koude prikkel (CPT), en tijdens (endotheel afhankelijke en onafhankelijke) maximale vasodilatatie door infusie van adenosine intraveneus.

Secundaire uitkomstmaten

Obstructieve coronaire laesies zijn die invloed hebben op de MBF metingen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Meer dan dertig jaar geleden werd percutane coronaire interventie (PCI) geïntroduceerd als een middel voor het herstellen van myocardperfusie in aanwezigheid van een obstructieve epicardiale coronaire stenose. In eerste instantie bestond coronaire angioplastiek uitsluitend uit mechanische verwijding van de vernauwde laesie door het opblazen van een ballon. Echter bleken hierbij veelvuldig korte termijn complicaties op te treden (Gruntzig A, Lancet 1978). Hierdoor volgde de introductie van het plaatsen van een metalen intravasculaire stent bij coronaire laesies voor het tegengaan van de bekende complicaties (Serruys et al, NEJM 1994).

Door een cytostaticum coating van deze metalen stents die de proliferatie van de intima remt nam het voorkomen van intra-stent re-stenoses aanzienlijk af. (Morice MC et al., NEJM 2002). Als gevolg van deze ontwikkelingen in de interventionele cardiologie, wordt PCI voor stabiele coronaire hartziekte (CAD) in het huidige tijdperk gekenmerkt door lage complicaties en een goed

lange-termijn resultaat.

Meer dan dertig jaar geleden werd percutane coronaire interventie (PCI) geïntroduceerd als een middel voor het herstellen van myocardperfusie in aanwezigheid van een obstructieve epicardiale coronaire stenose. In eerste instantie bestond coronaire angioplastiek uitsluitend uit mechanische verwijding van de vernauwde laesie door het opblazen van een ballon. Echter bleken hierbij veelvuldig korte termijn complicaties op te treden (Gruntzig A, Lancet 1978). Hierdoor volgde de introductie van het plaatsen van een metalen intravasculaire stent bij coronaire laesies voor het tegengaan van de bekende complicaties (Serruys et al, NEJM 1994).

Door een cytostaticum coating van deze metalen stents die de proliferatie van de intima remt nam het voorkomen van intra-stent re-stenoses aanzienlijk af. (Morice MC et al., NEJM 2002). Als gevolg van deze ontwikkelingen in de interventionele cardiologie, wordt PCI voor stabiele coronaire hartziekte (CAD) in het huidige tijdperk gekenmerkt door lage complicaties en een goed lange-termijn resultaat.

Toch heeft implantatie van een permanente metalen stent een aantal, in hypothese en bewezen en nadelige effecten. Ten eerste kan de onbedekte wand van de intraluminale prothese een trombotische cascade in gang zetten wat kan resulteren in subacute of late stent trombose. Dit laatste fenomeen is met name van belang met drug-eluting stents die interfereren met de endotheelvorming waardoor langdurige therapie met trombocytenaggregatieremmers nodig is (Finn AV et al., Circulation 2007). Daarnaast zorgt het plaatsen van een stijve stent voor veranderingen in het adaptief vermogen van de coronairarterie. Dit kan het proces van atherosclerose in de hand werken (Slager CL et al., Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2005).

Deze kwesties hebben geleid tot de ontwikkeling van een biologisch afbreekbare stent die direct en veilig een coronaire stenose behandelt maar daarna uiteindelijk oplost en herstel van de normale fysiologie van coronaire mogelijk maakt met afname van de lange termijn complicaties (R Waksman, J Invasieve Cardiol 2006). Oriënterende onderzoeken hebben aangetoond dat vasomotorische functie van de neo-intima geleidelijk hersteld, getest door intraluminale toediening van acetylcholine, tijdens het afbrekende proces van de stent (Serruys PW, JACC 2011). Blijkbaar kan de nieuw gevormde endotheellaag weer het vermogen krijgen om te reageren op farmacologisch geïnduceerde prikkels. Deze vorm van therapie wordt daarom ook ambitieus bestempeld als 'vasculaire herstellende therapie' (VRT) (Serruys PW et al., Eur Heart J 2012).

Hoewel de implantatie van deze drug-eluting bioresorbeerbare stent (BRS) veilig is in cohorten van proefpersonen, moet de superioriteit ten opzichte van conventionele drug-eluting stents nog worden bewezen. (Serruys PW et al., Lancet 2009, Stefanini et al., Lancet 2011)

Uiteindelijk is het primaire doel, van een PCI, niet de anatomische vernauwing

van een kransslagader te verhelpen, maar de myocardperfusie te herstellen. De mate van afname van de "reserve" myocardperfusie is een van de belangrijkste onafhankelijke prognostische voorspellers voor overlijden bij patiënten met een ischemische hartziekte. (Murthy VL et al., Circulation 2011) Hierbij gaat verbetering van de "reserve flow" en afname van significant ischemische gebied gepaard met een gunstigere prognose (Shaw LJ et al., Circulation 2008).

Het potentiële gunstige effect van VRT op de vasomotorische functie zou kunnen bijdragen aan een beter herstel van de myocardperfusie op de lange termijn. Gegevens die deze te verwachte effecten bevestigen ontbreken tot op heden nog.

Positron emissie tomografie (PET) maakt het mogelijk om niet-invasief, biologische processen in vivo te kwantificeren. In feite wordt PET, met zuurstof -15-gelabeld water (H215O) als tracer, beschouwd als de gouden standaard als voor het niet-invasief beoordelen van myocardperfusie (MBF) (Knaapen et al., Basic Research Cardiol 2009). Bovendien maakt de korte halfwaardetijd van deze tracer (120 seconden) het mogelijk om meerdere metingen binnen een enkele scan sessie uit te voeren met een lage stralingsbelasting voor de patiënt. Hierdoor is deze beeldvormende techniek geschikt om de effecten van VRT op myocardperfusie met behulp van verschillende fysiologische en farmacologische prikkels te onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Het doel van het voorgestelde onderzoek is het bepalen van de impact van VRT, in vergelijking met de conventionele drug-eluting stent, op endotheel afhankelijke vasodilatatie en maximale hyperemische myocardperfusie met behulp van H215O PET.

Onderzoeksopzet

Soort onderzoek:

Het onderzoek is een enkel centrum (Vrije Universiteit Medisch Centrum in Amsterdam) en enkelblind gerandomiseerde klinische trial.

Onderzoeksopzet

Zestig patiënten die voldoen aan inclusie en exclusie zal gevraagd worden om deel te nemen aan dit onderzoek. Na het verkrijgen van informed consent, zullen patiënten worden gerandomiseerd voor implantatie van een drug-eluting stent (XIENCE Prime) of BRS (oplosbaar). Er wordt, een maand (referentie scan), een jaar en drie jaar na de PCI-procedure (BRS is over het algemeen binnen een periode van drie jaar geresorbeerd), een H215O PET uitgevoerd. Het PET-protocol bestaat uit drie MBF metingen: rust MBF, tijdens endotheel afhankelijke vasodilatatie veroorzaakt door een koude prikkel (CPT), en tijdens (endotheel afhankelijke en onafhankelijke) maximale vasodilatatie door infusie van adenosine intraveneus. Na drie jaar wordt ter controle een invasieve

coronairangiografie verricht welke zal documenteren of er eventuele obstructieve coronaire laesies zijn die invloed hebben op de MBF metingen.

Duur van het onderzoek

Per week zullen een tot twee patiënten worden geïnccludeerd waardoor de inclusieperiode wordt geschat op een jaar. De follow-up periode is drie jaar, dus de gehele studie zal worden uitgevoerd over een periode van vier jaar.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Gerandomiseerde implantatie van een drug-eluting stent (XIENCE Prime) of BRS (oplosbaar).

Inschatting van belasting en risico

Er zullen in drie jaar tijd drie PET-scans worden verricht. De proefpersoon zal hiervoor drie keer naar het ziekenhuis moeten komen voor een scan sessie die ongeveer 1 uur tijd in beslag neemt. Voor de scan zal vaso-actieve medicatie tijdelijk gestopt dienen te worden. Dit gebeurt in overleg met arts-onderzoeker en interventie-cardioloog dr P. Knaapen. Dit brengt mits er rekening gehouden wordt met eventuele contraindicaties voor het stoppen vrijwel geen risico met zich mee. Per scan zal de stralenbelasting 2mSv zijn. Bij de scan wordt eenmalig adenosine intraveneus toegediend, hier kunnen tijdelijke bijwerking bij optreden en is er een zeer kleine kans op ernstige haritmestoornissen. Om deze reden zal de arts-onderzoeker bij het maken van de scans aanwezig zijn. Ook wordt de hand van de patient in ijswater geplaatst. Dit kan onaangename gevoelens veroorzaken. De patient heeft ten alle tijden de mogelijkheid de hand uit het water te halen.

Na drie jaar zal een coronairangiografie plaatsvinden waarvoor een dagopname nodig is. De stralenbelasting hiervoor is 4mSv. Het complicatierisico is <0,5% en vergelijkbaar met eventuele klinische controle coronairangiografie.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
NL

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)

- Patienten met gedocumenteerd obstructief coronairlijden bij invasieve coronairangiogram dat myocardischemie veroorzaakt (vastgesteld met invasieve FFR-meting, inspannings-ECG, beeldvorming van myocardiale percussie of met wandbewegingsstoornissen tijdens dobutamide stress test).
- Aanwezigheid van een enkele en nieuwe obstructieve laesie (type A of B1) van minimaal 50 maar minder dan 100% stenose in een oorspronkelijke coronairarterie met een referentiediameter van ten minste 3.0mm, met een TIMI (thrombolysis in myocardial infarction) flow grade van minimaal 2. De obstructieve laesie moet succesvol te verhelpen zijn met een van de volgende BRS stents (bioresorbable scaffold device): lengte 18 of 28mm, diameter 3.0 of 3.5 mm.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- weigeren of niet de mogelijkheid hebben om de informed consent te verstrekken
- anders dan 1-vats coronairlijden
- Abnormale echocardiografische bevindingen (wandbewegingsstoornissen in rust,

ventrikelhypertrofie, kleplijden, etc.)

- Complexe coronaire laesie (zoals laesies in de linker hoofdstam, laesies in een zijtak groter dan 2mm in diameter, en de aanwezigheid van een trombus of andere klinisch significante stenose in de betrokken (doel) coronair).

- Nierinsufficiëntie; eGFR <30 ml/min

- Astma of COPD

- Geen sinusritme

- Zwangerschap

- "bail out stenting" na het plaatsen van de stent

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Enkelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	02-08-2013
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Bioresorbeerbare stent (ABSORB)
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-05-2013

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
CCMO	NL43796.029.13