

BIOTRONIKS - Veiligheid en klinisch gedrag van medicijnafgeevende absorbeerbare metalen scaffolds (DREAMS) bij patiënten met de novo laesies in een oorspronkelijke kransslagader: BIOSOLVE-II

Gepubliceerd: 09-10-2013 Laatste bijgewerkt: 04-07-2024

Het onderzoeken van de veiligheid en klinische prestaties van de DREAMS-scaffold van de 2e generatie voor de novo-laesies in een oorspronkelijke kransslagader.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46947

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BIOSOLVE-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: BIOTRONIK AG

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: coronaire hartziekte, DREAMS, medicijnafgevend absorbeerbaar metaal scaffold

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is het in-segment late lumenverlies (LLL) 6 maanden na de indexprocedure.

Secundaire uitkomstmaten

Klinisch

- Falen van doellaesie (TLF, combinatie van hartdood, Q-golf- of niet-Q-golf-myocardinfarct (MI) van het doelbloedvat, coronaire bypassoperatie (CABG), klinisch gerelateerde revascularisatie van de doellaesie (TLR)) na 1, 6, 12, 24, 36 en 60 maanden.
- Trombosepercentage door scaffold na 1, 6, 12, 24, 36 en 60 maanden (volgens de ARC-definitie).
- Procedureel succes en geslaagde toepassing scaffold.

Angiografisch

- Binair in-scaffold en in-segment restenosepercentage na 6, 12 en 36 maanden.
- Percentage van de in-scaffold en in-segment stenosediameter na 6, 12 en 36 maanden.
- Later in-scaffold lumenverlies na 6, 12 en 36 maanden en in-segment na 12 en

36 maanden.

OCT en IVUS

- Beschrijvende analyse van de bloedvatmorfologie, laesiestructuur en gegevens over het scaffoldskelet.

Vasomotie

- Beschrijvende analyse van de vaatbeweging.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Vergeleken met ongecoate metalen stents (BMS: bare metal stent) hebben geneesmiddel-eluerende stents (DES) het restenosepercentage bij de behandeling van arteriosclerose aanzienlijk verlaagd, maar ze hebben wel een risico op late trombose. Deze complicatie kan door langdurige toediening van een anticoagulans beperkt worden, maar jaarlijkse trombosepercentages van 0,5 - 0,8 % worden nog steeds beschreven.

Biologisch resorbeerbare scaffolds zijn ontwikkeld voor het opheffen van de bekende beperkingen van permanente stents met als doel om het trombosepercentage te verlagen met daardoor een kortere toediening van anticoagulantia, het vermijden van een het *achter tralies zetten* van een bloedvat en een verbeterde beweging en genezing van het bloedvat, alsmede het voorkomen van chronische vaatontstekingen. Een scaffold maakt bovendien een duidelijkere interpretatie mogelijk van niet-invasieve beeldvormende onderzoeksmethoden, zoals CT of MRI en eenvoudige chirurgische of transluminale ingrepen aan de doellaesie en het doelbloedvat.

Op dit moment worden twee verschillende technologieën voor biologisch resorbeerbare scaffolds ontwikkeld. Het gaat enerzijds om scaffolds van absorbeerbaar metaal, zoals het geval is bij de DREAMS van magnesium dat de vergelijkbare mechanische eigenschappen van een permanente stent als voordeel heeft, en anderzijds om scaffolds die gemaakt zijn van een polymerskelet. Uit de klasse van polymere scaffolds zijn reeds twee producten goedgekeurd en deze lieten in klinische studies⁸ een werkzaamheid zien die vergelijkbaar was met die van een permanente stent.

In het kader van de ontwikkeling van de DREAMS-scaffold zijn eerdere versies

van het product bij ca. 120 patiënten geïmplantéerd en in diverse dieronderzoeken op hun veiligheid onderzocht. De bestaande klinische studies met twee eerdere versies hebben een goed veiligheidsprofiel aangetoond, maar het late lumenverlies en het aantal herinterventies was relatief hoog. Om een klinische effectiviteit te bereiken die vergelijkbaar is met die van de huidige DES, werd de DREAMS-scaffold verder ontwikkeld met een flexibelere en sterkere skeletstructuur, een hogere radiaalkracht en andere medicatie voor het remmen van littekenweefselvorming in de binnenwand van het vat. Deze nieuwe versie wordt nu in het onderhavige klinische onderzoek voor het eerst op mensen getest.

Doel van het onderzoek

Het onderzoeken van de veiligheid en klinische prestaties van de DREAMS-scaffold van de 2e generatie voor de novo-laesies in een oorspronkelijke kransslagader.

Onderzoeksopzet

Er worden maximaal 121 patiënten opgenomen in het prospectieve, multicentrische, first-in-man-onderzoek. Na 1, 6 en 12 maanden vinden klinische follow-up-onderzoeken plaats en daarna ieder jaar tot 3 jaar na de indexprocedure en 5 jaar na de procedure indien proefpersonen instemmen met verlenging van de follow-upperiode tot 5 jaar. Als een patiënt tussen de follow-up van 3 en 5 jaar komt te overlijden en de aanvullende toestemming niet kon geven, moeten de datum en de doodsoorzaak worden vastgelegd. Deze gegevens worden niet gebruikt bij de definitieve analyse, maar er moet een overzicht worden verstrekt waarop staat waarom welke patiënten niet meededen aan de verlenging van het onderzoek.

Na 6 maanden is voor alle patiënten een angiografisch controleonderzoek gepland. Aanvullende beeldvormende procedures zijn IVUS (inclusief extra evaluatie van IVUS-VH) en OCT. Deze worden bij een groep van 30 evalueerbare patiënten uitgevoerd. Een vrijwillig extra controleonderzoek (angiografie, IVUS en OCT) wordt uitgevoerd bij de controleangiografie na 12 maanden en na 3 jaar. De vasomotie (vaatbeweging) wordt angiografisch met behulp van acetylcholine en daarna door nitroglycerine onderzocht, indien de patiënt daar apart toestemming voor geeft.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Transluminale coronaire angioplastiek (PTCA) met gelijktijdig toegediend anticoagulans, volgens protocol en implantatie van de DREAMS-scaffold. Bij een subgroep van patiënten wordt een IVUS en OCT verricht voor verdere beeldvorming na implantatie van de scaffold.

Inschatting van belasting en risico

Net als alle patiënten die een percutane coronaire interventie krijgen, hebben de onderzoeksdeelnemers ook een risico op ongewenste effecten. Hieronder vallen de volgende bekende risico's van de interventie, maar andere onbekende complicaties kunnen evenwel niet uitgesloten worden.

Complicaties aan het hart:

Hartinfarct of verminderde doorbloeding van het hart, afsluiting van de kransslagader, cardiogene shock, pijn op de borst, harttamponnade, perforatie of dissectie van kransslagader, aorta of hart, spoedoperatie aan het hart, pericardeffusie, aneurysmavorming, overlijden.

Hartritmestoornissen:

Ventriculaire tachycardie; ventrikel- of atriumfibrilleren; bradycardie.

Scaffoldgerelateerde complicaties:

Het inbrengen van de scaffold op de daarvoor bestemde plek mislukt, loskomen van de scaffold van het inbrengsysteem, onjuiste scaffoldplaatsing, scaffoldvervorming, scaffoldembolisatie, scaffoldtrombose of -afsluiting, scaffoldbreuk, scaffoldmigratie, ontoereikende scaffoldbevestiging aan de vaatwand of compressie van de scaffold, problemen bij het opblazen van de ballon, een scheur of klein gaatje in de ballon van het inbrengsysteem, problemen bij de afvoer van lucht, moeilijkheden bij het terugtrekken, embolisatie van het kathetermateriaal.

Voorvallen betreffende de ademhalingswegen:

Acuut longoedeem, hartinsufficiëntie, ademhalingsinsufficiëntie of respiratoir falen.

Voorvallen betreffende de bloedvaten:

Bloeduitstorting bij de toegangsplaats, verlaagde/verhoogde bloeddruk, pseudoaneurysma, arterioveneuze fistel, retroperitoneale bloeduitstorting, scheur of breuk in de vaatwand, hernieuwde vernauwing, trombose of afsluiting, vaatkrampen, perifere doorbloedingsstoornis, scheur in vaatwand, distale embolie.

Bloedingsvoorvallen:

Bloeding bij de toegangsplaats of een andersoortige bloeding waarvoor een transfusie of een andere behandeling nodig is.

Voorvallen betreffende het zenuwstelsel:

Beroerte of een transient ischemic attack (TIA) in de hersenen, schade aan zenuwen in dijbeen of aan perifere zenuwen.

Allergische reacties:

Allergische reacties tegen de contrastvloeistof, de trombocytenaggregatieremmer (middel ter voorkoming van bloedstolsels), het scaffoldmateriaal, de polymeercoating of sirolimus resp. de afbraakproducten daarvan.

De mogelijkheid bestaat dat het lichaam de werking van de medicamenteuze bestanddelen van de DREAMS op ongewenste wijze beïnvloedt. De uiterst geringe hoeveelheid sirolimus in het bloedplasma verlaagt het risico op de klassieke bijwerkingen van sirolimus vergeleken met een systemische behandeling. De volgende bijwerkingen zijn bekend: afwijkende leverwaarden, anemie, gewrichtspijn, diarree, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, hypokaliëmie, infecties, interstitiële longaandoening, lymfoom of andere maligne aandoeningen, trombocytopenie.

De controleangiografie die na 6 en na 12 maanden plaatsvindt, heeft risico's of kan leiden tot klachten. Deze treden echter maar zelden op. De meest frequent optredende complicaties zijn bloedingen, infecties en pijn op de aanprikplaats, beschadiging van de bloedvaten, allergische reacties op de contrastvloeistof of de medicatie. Voor het uitvoeren van angiografisch onderzoek is het gebruik van röntgenstraling nodig. De ervaring bij patiënten met een gelijkaardige behandeling leert dat de extra röntgenbestraling in totaal ca. 5 tot 10 minuten duurt. Dit komt overeen met een stralingsdosis van ca. 4 tot 16 millisievert (mSv; afhankelijk van de röntgenapparatuur). Ter vergelijking: de belasting door natuurlijke straling komt ieder jaar neer op ca. 2,5 mSv.

De aanvullende diagnostische IVUS- en OCT-onderzoeken verlengen de angiografie en kunnen daardoor leiden tot een grotere hoeveelheid röntgenstraling en contrastvloeistof.

De vasomotietest omvat een infuus met acetylcholine. Dit kan leiden tot een vaatvernauwing met eventueel pijn op de borst, een verminderde doorbloeding van het hart, hartritmestoornissen of een afsluiting van het bloedvat. Aangezien de vasomotietest tijdens de angiografie wordt gedaan, zijn deze bijwerkingen in de regel goed beheersbaar.

Contactpersonen

Publiek

Biotronik

Ackerstrasse 6
Bülach 8180
CH

Wetenschappelijk

Biotronik

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 ≥ 18 jaar en ≤ 80 jaar oud.
2. De patiënt heeft een schriftelijke toestemmingsverklaring afgegeven.
3. Patiënten met stabiele of instabiele angina pectoris of aangetoonde stille ischemie.
4. De patiënt is geschikt voor een percutane coronaire interventie.
5. De patiënt is een geschikte kandidaat voor een coronaire bypassoperatie (CABG).
6. Patiënten met maximaal twee de novo-laesies in afzonderlijke kransslagaders.
7. De referentiediameter van het doelbloedvat bedraagt 2,2 - 3,8 mm (visuele beoordeling), afhankelijk van de gebruikte scaffoldmaat.
8. De lengte van de doellaesie ≤ 21 mm (visuele beoordeling), afhankelijk van de scaffoldmaat.
9. De stenose van de doellaesie bedraagt $\geq 50\%$ - $< 100\%$ (visuele beoordeling, ondersteund door QCA/IVUS).
10. De patiënt is geschikt voor een dubbele plaatjesremmende therapie (DAPT).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Vrouwen die zwanger zijn of tijdens het onderzoek zwanger willen worden of borstvoeding willen geven.
2. Aanwezigheid/symptomen van een acuut myocardinfarct binnen 72 uur voor de indexprocedure.

3. Patiënten met een ≥ 2 -voudige CK-waarde boven normaal of als er geen CK-waarde is vastgesteld met een ≥ 3 -voudige CK-MB-waarde boven de normale waarden binnen 24 uur voor de indexprocedure.
4. Onbeschermde coronaire hartziekte van de linker hoofdstam.
5. Acuut coronair driefatslijden ten tijde van de indexprocedure.
6. Trombus in het doelbloedvat.
7. Deelname aan een andere klinische studie met een onderzoeksproduct of onderzoeksgeneesmiddel voor zover het primaire eindpunt nog niet is bereikt.
8. Geplande interventie aan een ander vat dan het doelbloedvat binnen 30 dagen na de indexprocedure.
9. Patiënten die gedialyseerd worden.
10. Geplande interventie van het doelbloedvat binnen 6 maanden na de indexprocedure.
11. Ostiale doellaesie (binnen 5,0 mm van de vaataftakking)
12. De doellaesie heeft een zijtak met een diameter van >2 mm.
13. Gedocumenteerde uitgangs-LVEF van $\leq 30\%$.
14. Sterk verkalkte laesie.
15. Doellaesie ligt in een arteriële of veneuze bypass of wordt door een bypass gevoed.
16. De doellaesie heeft vóór de scaffoldimplantatie een andere behandeling nodig dan een predilatatieballon of cutting balloon (met inbegrip van maar niet beperkt tot directionele coronaire atherectomie, excimerlaser, rotatie-atherectomie etc.).
17. Mislukte predilatatie, gedefinieerd als: indien de minimumdiameter van het lumen kleiner is dan het respectievelijke passageprofiel van DREAMS, en angiografische complicaties (zoals distale embolisatie, afsluiting van een zijtak, uitgebreide dissecties die niet verholpen kunnen worden met één enkele scaffold), bij visuele inschatting.
18. Bekende allergieën voor: acetylsalicylzuur (ASA), heparine, contrastvloeistof, sirolimus of vergelijkbare geneesmiddelen, of voor het scaffoldmateriaal.
19. Nierfunctiestoornis (serumcreatinine $> 2,5$ mg/dl of 221 mmol/l, vastgesteld binnen 72 uur voor de ingreep).
20. De patiënt krijgt een orale of intraveneuze immunosuppressieve behandeling (inhalatiesteroïden zijn niet uitgesloten) of heeft een bekende, de levensverwachting beperkende immunosuppressieve aandoening of auto-immuunziekte (bijv. hiv, systemische lupus erythematoses, maar geen diabetes mellitus).
21. Een laesie proximaal of distaal van de doellaesie die mogelijk een revascularisatie nodig heeft of de bloeddoorstroming kan belemmeren.
22. Een levensverwachting van minder dan één jaar.
23. Een geplande operatie of kaakoperatie binnen 6 maanden na de indexprocedure.
24. Patiënten die naar oordeel van de onderzoeksarts niet in staat zijn aan de follow-upverplichtingen te voldoen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 04-02-2014

Aantal proefpersonen: 20

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: DREAMS;medicijnafgevend absorbeerbare metalen scaffolds

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-10-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-05-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-06-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum:	21-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2018
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

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT01960504

NL45338.044.13