

Functionele verbetering van de niet-infarct gerelateerde coronairarterievernauwing door LDL-Cholesterol reductie met behulp van een PCSK9 antilichaam.

Gepubliceerd: 16-10-2019 Laatste bijgewerkt: 14-03-2025

Primaire doelen1A. Het evalueren van het effect van maximale LDL-C reductie met Evolocumab, gestart direct post-ACS, bovenop optimale behandeling met statines op FFR van stenoses van de niet-infarct gerelateerde coronairarterie.2B. Het evalueren van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Kransslagaderaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52478

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FITTER

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

Synoniemen aandoening

Coronairlijden, Kransslagadervernauwing

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Amgen, Infraredx Inc., Subsidie van bedrijf; Amgen B.V. en InfraRedx Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ACS, FFR, Meervatslijden, PSCK9

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1A. Het primaire fysiologische studie eindpunt is de verandering in FFR van baseline tot follow-up in niet-infarct gerelateerde coronairarterie.

1B. Het primaire invasieve imaging eindpunt is de verandering in lipid core burden index op het 4mm maximale segment (maxLCBI4mm) van baseline tot follow-up van de niet-infarct gerelateerde coronairarterie, uitgevoerd in centra die near-infrared spectroscopie (NIRS) kunnen uitvoeren.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

1. De verandering in percentage atheroma volume (PAV, mm³)
2. De verandering in genormaliseerd totaal atheroma volume (TAV, mm³)
3. De verandering in maximum plaque burden (%)
4. De verandering in minimum luminal area (MLA, mm²)

Exploratieve eindpunten

1. De correlatie tussen behaald on-treatment LDL-C en de verandering in FFR, de

verandering in LCBI, en de verandering in PAV.

2. De correlatie tussen baseline door NIRS gemeten maxLCBI4mm en de verandering van de FFR in de niet-infarct gerelateerde coronairarterie.

3. De correlatie tussen de verandering in plaque karakteristieken, gemeten door IVUS, en de verandering van de FFR in de niet-infarct gerelateerde coronairarterie.

4. Verandering van de microvasculaire weerstand, gemeten met de CFR en IMR.

De immunologische side studie zal de relatie tussen LDL-C reductie post-ACS en de verandering van het fenotype van pro-inflammatoire monocysten onderzoeken.

Klinische eindpunten zal in een tabel worden gezet en vermeld worden in het klinische studie rapport, waaronder het percentage van laesies met een FFR >0.80 bij follow-up en patient-oriented composite endpoint (POCE): composiet van all-cause death, elke stroke, elke MI en elke revascularisatie, ongeplande ischemie gedreven PCI van de target laesie, elke ongeplande ischemie gedreven PCI in de totale studie populatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In veel patiënten die worden opgenomen in verband met een acuut coronair syndroom (ACS) wordt bij coronairangiografie meervatslijden gezien. Optimale behandeling van stenosen in de niet-infarct gerelateerde coronairarterieën is nog controversieel. Uit de uitkomsten van sommige RCT's zou preventieve PCI betere uitkomsten geven dan conservatieve medicamenteuze behandeling met later gestageerde FFR. In deze studies was medicamenteuze behandeling echter

suboptimaal.

Fractional Flow Reserve (FFR) kan helpen in de keuze tot revascularisatie van deze leasies.

In deze studie willen wij het effect beoordelen van maximale LDL-C reductie door Evolocumab vergeleken met placebo, op de FFR van non-IRA letsels. We willen het effect van maximale LDL-C reductie evalueren op de verandering in maxLCBI4mm gemeten door NIRS van baseline tot follow-up in de niet-infarct gerelateerde coronairarterie. Als tweede willen wij het effect evalueren op de plaque karakteristieken, gemeten door IVUS, en de verandering in microvasculaire circulatie. We willen correlaties onderzoeken tussen behaald LDL-C, LCBI, en plaque karakteristieken, met de non-culprit FFR. Tot slot zal deze studie de relatie tussen LDL-C reductie en verandering in het fenotype van pro-inflammatoire monocysten onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen

1A. Het evalueren van het effect van maximale LDL-C reductie met Evolocumab, gestart direct post-ACS, bovenop optimale behandeling met statines op FFR van stenoses van de niet-infarct gerelateerde coronairarterie.

2B. Het evalueren van het effect van maximale LDL-C reductie met Evolocumab, gestart direct post-ACS, bovenop optimale behandeling met statines op de lipid core burden, gemeten door NIRS, van stenoses van de niet-infarct gerelateerde coronairarterie.

Secundaire doelen:

2A. Het evalueren van het effect van maximale LDL-C reductie met Evolocumab, gestart direct post-ACS, bovenop optimale behandeling met statines op de plaque karakteristieken, gemeten door IVUS, van stenoses van de niet infarct gerelateerde coronairarterie.

2B. Het evalueren van de relatie tussen baseline lipid core burden en veranderingen in FFR van de niet-infarct gerelateerde coronairarterie na maximale LDL-C reductie met Evolocumab, bovenop optimale behandeling met statines.

2C. Het evalueren van het effect van maximale LDL-C reductie met Evolocumab, gestart direct post-ACS, bovenop optimale behandeling met statines op de microvasculaire circulatie.

2D: Het evalueren van het effect van LDL-C reductie post-ACS en de verandering van het fenotype van pro-inflammatoire monocysten.

Onderzoeksopzet

Dit is een Multi-center, gerandomiseerd, dubbel blind, placebo gecontroleerde klinische trial.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten worden 1:1 gerandomiseerd. Groep A ontvangt 140mg Evolocumab elke twee weken (Q2W) gedurende 12 weken, gebruik makend van persoonlijke injectiespuiten. Groep B ontvangt placebo. Alle deelnemers ontvangen hoog intensieve statine therapie (HIST) als standaardtherapie (atorvastatine 40mg of equivalent daarvan).

Inschatting van belasting en risico

Na inclusie moeten patiënten gestageerde FFR + NIRS krijgen, wat betekent dat ze invasieve imaging strategie voor een tweede keer moeten ondergaan, en indien nodig ook additionele stenting van significante laesies, met de bijbehorende periprocedurele risico's (dood, CVA, myocardinfarct, vasculaire complicaties). Deze risico's zijn echter vrij klein (<2% majeure complicaties).

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
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)

- ACS met PCI van de infarct gerelateerde coronairarterie
- Meervatslijden
- FFR van niet infarct gerelateerde stenose: 0.67-0.85
- Leeftijd $\geq$ 18 jaar op moment van screening

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Informed consent niet gegeven of niet in staat om informed consent te geven
- Eerdere bypassoperatie (CABG)
- Bekende linkerventrikelfunctie $<30\%$
- Onbehandelde functionele hoofdstamstenose (FFR ≤ 0.80)
- Contra-indicatie voor adequate antithrombotische therapie volgens de ESC richtlijnen
- Stenose van de niet-infarct gerelateerde coronairarterie komt niet in aanmerking voor PCI (beoordeeld door operateur)
- Gecompliceerd verloop van PCI van infarct gerelateerde coronairarterie, met een of meer van de onderstaande zaken:
 - Extravasatie
 - Permanente no-reflow na behandeling van infarct gerelateerde coronairarterie (TIMI flow 0-1)
- Niet mogelijk om een stent te plaatsen
- Bekende ernstige hartklepvitia die operatief ingrijpen vereisen binnen de follow-up periode.
- Ernstig nierfalen, gedefinieerd als een eGFR $<30\text{ml/min}$
- Bekend ernstig leverfalen, gedefinieerd als een Child-Pugh score van 10-15
- Vrouwelijke deelnemer is zwanger, geeft borstvoeding of wil zwanger worden of borstvoeding geven gedurende de behandeling en tot 15 weken na de laatste dosis van het onderzoeksmedicijn. Vrouwen die mogelijk zwanger kunnen worden, worden alleen geïnccludeerd na een bekende laatste menstruatie en nadien een negatieve hoog sensitieve urine of serum zwangerschapstest.
- Vrouwelijke deelnemers die mogelijk zwanger kunnen worden die niet bereid zijn 1 acceptabele vorm van effectieve anticonceptie te gebruiken gedurende de behandeling en tot 15 weken na de laatste dosis van medicijn.
- Vrouwelijke deelnemers die geen acceptabele vorm van anticonceptie hebben gebruikt voor ten minste 1 maand voor de screening, tenzij vrouwelijke

deelnemer gesteriliseerd is of postmenopauzaal.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	10-11-2020
Aantal proefpersonen:	150
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Repatha of placebo
Generieke naam:	Evolocumab of placebo

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2020
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2022
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2019-002578-29-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04141579
CCMO	NL71538.091.19