

Effectiviteit van ruggenmergstimulatie in patiënten met refractaire angina pectoris; een gecontroleerde en gerandomiseerde studie

Gepubliceerd: 15-04-2021 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Het doel van dit onderzoek is om te kijken of behandeling met ruggenmergstimulatie bij patiënten met refractaire angina pectoris daadwerkelijk leidt tot een afname van de mate van myocardiale ischemie. Waarbij ook gekeken zal gaan worden naar het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55130

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SCRAP studie

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

Synoniemen aandoening

refractaire angina pectoris. Uitbehandeld coronairlijden

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Catharina-ziekenhuis

Overige ondersteuning: ZonMW;project TopZorg

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Neurostimulatie., Refractaire angina pectoris

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Percentage van myocardiale ischemie (in % van het linker ventrikel myocard) gemeten middels PET-perfusie na zes en twaalf maanden behandeling met ruggenmergstimulatie, vergeleken met baseline.

Secundaire uitkomstmaten

Effect van ruggenmergstimulatie in patienten met refractaire angina pectoris op:

- Veranderingen in absolute quantificatie van myocardiale bloed doorstroming middels PET-scan inclusief myocardiale bloed doorstroming en myocardiale flow reserve regionaal en globaal gemeten.
- Patient conditie gemeten aan de hand van 6-minuten looptest
- Frequentie van angina pectoris episodes gemeten aan de hand van Seattle

Angina Questionnaire (SAQ)

- Ernst van angina pectoris episodes gemeten aan de hand van Numeric Rating Scale (NRS)

- Gradering van angina pectoris gemeten aan de hand van de Canadian Cardiovascular Society (CCS) klasse

- Kwaliteit van leven gemeten aan de hand van RAND-36 Questionnaire

- Frequentie van kort-werkend nitraat gebruik gemeten aan de hand van SAQ

- 'Major Adverse Cardiac Events', gecombineerd eindpunt van; - aantal

ziekenhuisopnames als gevolg van een acuut coronair syndroom; -

revascularisatie (CABG en/of PCI); - aantal presentaties op de spoedeisende

hulp ten gevolge van angina pectoris; - cardiovasculaire mortaliteit.

- Veiligheids eindpunten; - aantal device infecties; - aantal device dislocaties; - aantal lead breuken.

Alle bovengenoemde secundaire uitkomstmaten zullen geevalueerd worden 6 en 12 maanden na studie inclusie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Over de afgelopen jaren zijn er veel ontwikkelingen geweest op het gebied van medische behandelingen zoals de mogelijkheid tot coronaire arterie bypass grafting en percutane coronaire interventies. Hierdoor is de morbiditeit en mortaliteit in patienten met stabiel coronairlijden significant gereduceerd. Echter ondanks al deze ontwikkelingen blijft 5 tot 10% van de patienten met coronairlijden symptomatisch ondanks optimale behandeling, dit noemen we refractaire angina pectoris. Deze aandoening word gedefinieerd als een chronische conditie (> drie maanden) gekenmerkt door diffuus coronairlijden met bewezen ischemie, waarbij de combinatie van medicamenteuze therapie, percutane interventies en open hart chirurgie onvoldoende effect hebben. Patienten met refractaire angina pectoris zijn zeer beperkt in het doen van dagelijkse activiteiten door de angina pectoris met als gevolg een verminderde kwaliteit van leven.

Ruggenmerg stimulatie is een behandelmogelijkheid voor patienten met refractaire angina pectoris. Het is een apparaat waarbij een elektrode in het ruggenmerg wordt geplaatst en deze geeft neurostimulatie. Er is ook een uitwendige optie genaamd TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation) waarbij twee elektrodes op de borstkas worden geplakt om de neurostimulatie over te geven. Er zijn vier mogelijke werkingsmechanismen beschreven; vermindering van de pijn beleving, verminderde sympatische activatie, verminderde myocardiale zuurstof behoefte en verbeterde microcirculatoire bloed doorstroming.

Onderzoek naar het effect van ruggenmergstimulatie bij patienten met refractaire angina pectoris is voornamelijk observationeel onderzoek geweest. Er zijn maar vier placebo gecontroleerde RCTs verricht tot op heden waarbij verschillende instellingen van de stimulator werden vergeleken, met wisselende resultaten. Alle studies laten zien dat er een afname is van het aantal episodes van angina pectoris. Echter is het niet duidelijk of dit een placebo

effect is, zoals door sommige studies wordt gesuggereerd. Bijkomende problemen met de voorgaande studies zijn het aantal geïncludeerde patiënten (laag), underpowered en soms eerder staken van de studie. Tevens is de primaire uitkomstmaat in deze studies aantal episodes van angina pectoris, een zachte uitkomstmaat. In de recent gepubliceerde ESC guideline (chronic coronary syndromes) staat beschreven dat ruggenmergstimulatie overwogen kan worden bij refractaire angina pectoris (Klasse IIB; level of evidence B). Waarbij geconcludeerd wordt dat er meer studies, met name RCTs, nodig zijn om te kijken wat het voordeel is boven mogelijke placebo effecten.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om te kijken of behandeling met ruggenmergstimulatie bij patiënten met refractaire angina pectoris daadwerkelijk leidt tot een afname van de mate van myocardiale ischemie. Waarbij ook gekeken zal gaan worden naar het effect van de behandeling op aantal episodes van angina pectoris, invloed op de kwaliteit van leven, gebruik van kort-werkende nitraten, conditie van patiënt middels de 6-minuten looptest, klinische uitkomsten (ziekenhuisopnames, percutane interventies, coronaire bypass grafting) als ook eventuele complicaties van de implantatie van de ruggenmergstimulator (secundaire uitkomstmaten)

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een dubbel-blind, cross-over, placebo-gecontroleerde, single centre RCT

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten die deelnemen aan dit onderzoek zullen een inwendige ruggenmergstimulator geïmplantéerd krijgen. Deze ruggenmergstimulator bestaat uit een batterij, een elektrode en een afstandsbediening voor de patiënt zelf. De afstandsbediening kan door de patiënt gebruikt worden om het juiste niveau van stimulatie te bereiken. De elektrode wordt in de epidurale ruimte geplaatst op cervico-thoracale hoogte (C7 - Th1). Na de implantatie zal de ruggenmergstimulator geprogrammeerd worden door gebruik te maken van de installatieprogrammer door de pijn verpleegkundige. Wanneer de ruggenmergstimulator geprogrammeerd wordt, zal ingesteld worden dat er twee elektrodes verbonden zijn met de batterij, terwijl dit in werkelijkheid 1 elektrode betreft. Hierdoor wordt het mogelijk om a) de geplaatste elektrode in de epidurale ruimte te stimuleren en b) stimulaties instellen op de niet bestaande tweede elektrode (die dus wel geprogrammeerd is). Wat dit betekent is dat de patiënt de ruggenmergstimulator wel kan aanpassen door gebruik te maken van de bijbehorende afstandsbediening om de hoogte van stimulatie aan te passen, terwijl er geen stimulatie zal optreden wanneer de tweede elektrode geprogrammeerd is om te stimuleren. Gedurende de studie zal de patiënt geïnformeerd worden dat hij 6 maanden hoog-frequente (ook wel high-density genoemd) stimulatie ontvangt (hierbij wordt op de elektrode in de epidurale ruimte gestimuleerd) en 6 maanden geen stimulatie ontvangt. De hoog-frequente

(high-density) vorm van stimulatie geeft in principe geen parasthesien. Gedurende de studie periode (zowel in de 6 maanden met de ruggenmergstimulator aan en de 6 maanden met de ruggenmergstimulator uit) zal de patiënt de afstandsbediening kunnen gebruiken. Dit studie ontwerp wordt als veilig geacht omdat deze patiënten populatie geen verdere behandel mogelijkheden meer heeft en ruggenmergstimulatie een 'last resort' behandeling is. Alle patiënten die deelnemen aan deze studie zullen optimale standaard zorg ontvangen zoals alle patiënten met refractaire angina pectoris in Nederland dit krijgen. Voor de randomisatie wordt gebruik gemaakt van het online programma Research Manager. Na implantatie van de ruggenmergstimulator zullen patiënten gerandomiseerd worden naar twee groepen; Groep A welke start met 'Stimulatie aan - High-density' of Groep B welke start met 'Stimulatie uit - Geen stimulatie'. - Stimulatie Aan - High-density = stimulatie vindt plaats via de elektrode in de epidurale ruimte met high-density stimulatie; ook wel high-density modus genoemd. Gedurende deze periode zal patiënt in principe geen paresthesien voelen ter hoogte van de borstkas. Dit is de effectieve behandeloptie. - Stimulatie Uit - Geen stimulatie = de niet bestaande tweede elektrode wordt geprogrammeerd als actief, terwijl er geen daadwerkelijke stimulatie plaatsvindt. Dit wordt geduid als geen stimulatie. De patiënt heeft wel de mogelijkheid om de afstandsbediening te gebruiken om de hoogte van stimulatie aan te passen. Dit is de placebo behandeloptie. De elektrode in de epidurale ruimte zal niet gebruikt worden in deze periode. Na 6 maanden zal er een cross-over plaatsvinden, dus Groep A gaat over op 'stimulatie Uit - Geen stimulatie' en Groep B gaat over op 'stimulatie Aan - High-density'. Wanneer de studie is afgerond (na 12 maanden), dan zal bij alle patiënten de ruggenmergstimulator worden ingesteld op conventionele ruggenmergstimulatie.

Inschatting van belasting en risico

Gedurende dit onderzoek zal de patient in totaal 7 keer naar het ziekenhuis moeten komen als onderdeel van deelname. Het eerste bezoek is een screening om te beoordelen of patient mee kan doen aan de studie waarbij een loopbandtest word verricht waarbij gebruik wordt gemaakt van een uitwendige neurostimulator. Indien deze test positief is, dan zal er eerst een PET-scan verricht worden om te kijken of er sprake is van myocardiale ischemie (deze scan is nog onderdeel van de reguliere zorg). Indien er inderdaad sprake is van ischemie, dan is patient geschikt om deel te nemen aan deze studie. Er zullen een tweetal gesprekken volgen met patient om de studie toe te lichten, vragen van patient te beantwoorden en, indien patient inderdaad wil deelnemen, een schriftelijke bevestiging van deelname aan het onderzoek waarbij dan de 6-minuten loopband test gedaan zal worden. Vervolgens moet de patient voor de implantatie van de ruggenmergstimulator gedurende 1 dag en nacht opgenomen worden in het ziekenhuis waarbij ook intraveneus antibiotica zal worden toegediend ter preventie van infectie van het device en/of de wonden.

Na de implantatie zal de patient terugkomen op de polikliniek pijngeneeskunde op 1, 3, 6 en 12 maanden nadien. Hierbij word aan de patient gevraagd om thuis, voorafgaand aan het poli bezoek bij 6 en 12 maanden, 2 vragenlijsten in te vullen (dit duurt maximaal 30 minuten) en mee te nemen naar de controle. Bij het bezoek op 6 en 12 maanden zal ook de 6-minuten looptest herhaalt worden. Na de implantatie zal ook op 6 en 12 maanden nogmaals een PET-scan herhaalt worden (alleen inspanning), dit neemt ongeveer 60 minuten in beslag en hier

zitten wel instructies aan vast ter voorbereiding. Over een periode van 12 maanden zal de patient in totaal 3 keer een PET-scan ondergaan, waarbij de stralingsbelasting zo beperkt mogelijk is gehouden.

De totale belasting van dit onderzoek en bijkomende risico's (dit is met name eventuele risico's gerelateerd aan de implantatie van de ruggenmerg stimulator) zijn ons inziens te verantwoorden voor dit onderzoek. Deze patienten hebben refractaire angina pectoris en daarbij geen behandel mogelijkheden meer. Uit de literatuur weten we dat behandeling met ruggenmergstimulatie verlichting van de klachten geeft en verbetering van kwaliteit van leven. Daarom verwachten wij dat de eventuele voordelen opwegen tegen de eventuele risico's en belasting van dit onderzoek.

Ten aanzien van de ruggenmergstimulator blijft deze in principe in situ nadat de studie is afgerond. De ruggenmergstimulator wordt ingesteld op conventionele stimulatie. tenzij de patient wenst dat de ruggenmerg stimulator verwijderd wordt, dit kan besproken worden met de onderzoekers en uitgevoerd worden indien gewenst. Wanneer er sprake zou zijn van een infectie van het device, dan zal (een deel) van de ruggenmergstimulator verwijderd moeten worden. Hierbij is het nog wel mogelijk om op een later moment een nieuwe ruggenmergstimulator te plaatsen.

Contactpersonen

Publiek

Catharina-ziekenhuis

Michelangelolaan 2
Eindhoven 5623EJ
NL

Wetenschappelijk

Catharina-ziekenhuis

Michelangelolaan 2
Eindhoven 5623EJ
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)

- Refractaire angina pectoris; - Stabiele angina pectoris, CCS klasse III of IV, met minimaal 5 episodes van angina pectoris gedurende 1 week, over een periode van minimaal 3 maanden voorafgaand aan screening; - Coronair angiogram (CAG) verricht binnen de laatste 12 maanden welke significant coronairlijden toont gedefinieerd als minimaal 1 coronair arterie stenose van >75% of 50 - 75% met bewezen ischemie (zie onderstaand), niet geschikt voor interventie. Bevestigd door een (of twee bij twijfel) interventie cardioloog op basis van de CAG beelden; - Optimale anti-angineuze medicatie. Patienten moeten op z'n minst gebruiken: beta-blokker en/of calcium-antagonist, kort- en/of lang-werkende nitraat. Als de patient een medicijn niet gebruikt moet reden reden (bijwerking) hiervoor duidelijk zijn.
- Bewezen ischemie: - MIBI-SPECT: een summed stress score (SSS) van minimaal 1, in combinatie met een summed difference score (SDS) van minimaal 1 (1-4 milde ischemie, >4 matig tot ernstige ischemie); - FFR: <0.80, waarbij er geen mogelijkheden tot interventie zijn (beoordeeld door de interventie cardioloog);
- MRI perfusie: minimaal 1 segment van subendocardiale hypoperfusie gedurende stress perfusie welke niet aanwezig is in rust en geen bijpassend fibrose (gebruik makende van de 16 segment AHA heart model).; - PET: Semi-quantitatieve meting: SSS score van minimaal 1, in combinatie met een SDS score van minimaal 1 (1-4 milde ischemie, >4 matig tot ernstige ischemie). Quantitatieve meting: verminderde myocardiale perfusie reserve.
- Geen revascularisatie (PCI en/of CABG) verricht tussen het verrichten van ischemie detectie en inclusie in de studie
- Leeftijd 18 jaar of ouder

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Acuut coronair syndroom (ACS) gedurende een periode van 3 maanden voorafgaand

aan screening.

- Levensverwachting van minder dan 12 maanden
- Geen mogelijkheid tot het doen van een 6-minuten looptest
- Geen mogelijkheid tot het geven van informed consent
- Geen bewezen ischemie (zie inclusie criteria voor definitie)
- Wervelkolom aandoening waardoor de elektrode niet goed gepositioneerd kan worden in de epidurale ruimte; moet bepaald worden door de anesthesist welke de implantatie verricht
- Antistollingstherapie welke niet onderbroken kan worden voorafgaand aan de implantatie van de ruggenmerg stimulator
- Onvolledige dekking van parasthesieën, gedurende implantatie, op de thorax waar de angina pectoris klachten gelokaliseerd zijn.
- Zwangerschap
- Milde cognitieve beperkingen of dementie
- Concomitant symptomatisch kleplijden inclusief ernstige aortaklepstenose en/of insufficiëntie, ernstige mitraalklepstenose en/of insufficiëntie of ernstige tricuspidaklep insufficiëntie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	14-12-2021
Aantal proefpersonen:	72
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Ruggenmerg stimulator (PrimeADVANCED [®] SureScan [®])
-----------------	---

myStim)

Registratie:

Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-04-2021

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-08-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-12-2021

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

CCMO

ID

NL75114.100.20