

Orienteringer om noen sentrale studier som pågår eller igangsettes i Norge

Norsk megastudie skal sammenlikne konvensjonelle og medikamentavgivende koronarstenter

Kaare Harald Bønaa, Hjertemedisinsk avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø

Et samlet norsk intervensjonsmiljø har besluttet å samarbeide om gjennomføring av en stor, randomisert multisenterstudie som skal sammenlikne kliniske resultater ved bruk av konvensjonell (BMS) versus medikamentavgivende stent (DES) ved perkutan revaskularisering av koronararterier (PCI). Studien – Norwegian Coronary Stent Trial (NorStent) – skal inkludere i alt 8000 pasienter. Det primære effektmål er sammensatt av nytt nonfatalt hjerteinfarkt og død uansett årsak i løpet av fem års oppfølging etter inklusjon. Resultatene av studien vil kunne forbedre beslutningsgrunnlaget ved valg av stent.

Alle norske sykehus som utfører PCI deltar; det vil si Rikshospitalet, Ullevål universitetssykehus, Feiringklinikken, Sørlandet sykehus - avdeling Arendal, Stavanger universitetssykehus, Haukeland Universitetssykehus, St. Olavs Hospital – Trondheim og Universitetssykehuset Nord-Norge - Tromsø.

Bakgrunn for studien er usikkerhet knyttet til hvilken type stent som gir best klinisk effekt på lang sikt. Tidligere studier av BMS versus DES var små og var primært designet for å studere angiografiske effektmål som for eksempel restenose. De fleste studiene hadde i utgangspunkt kort oppfølgingsstid (9-12 måneder). I flere studier ble kliniske hendelser samlet inn etter at studiene var formelt avsluttet, og det er blitt reist spørsmål ved metodikken knyttet til datainnsamlingen. Flere studier ekskluderte pasienter med kompliserende sykdommer eller som hadde komplekse koronare stenoser. Det er usikkert i hvilken grad resultatene fra disse studiene kan overføres til vanlig klinisk praksis

siden en vesentlig andel av de pasienter som i dag behandles med PCI, er sykere enn dem som inngikk i de tidligere studiene.

En overordnet målsetting med NorStent er derfor å inkludere en pasientgruppe som er representativ for vanlig klinisk praksis. Studien har liberale inklusjonskriterier og få eksklusjonskriterier. Studien skal inkludere pasienter med stabil angina pectoris eller akutt koronarsyndrom. Pasienter som tidligere er behandlet med stent, eller som har ikke-kardial alvorlig sykdom med forventet redusert levetid, eller som har kontraindikasjoner mot platehemmere (acetylsalisylsyre, klopidogrel, ticlidid) eller som må bruke warfarin, vil ikke bli inkludert.

Studien har en enkel design som bidrar til å redusere ekstra arbeid knyttet til rekruttering og inklusjon av pasienter. Dette er vesentlig siden en betydelig andel av pasientene vil være i en akutt situasjon hvor inklusjon til studien ikke må medføre forsinkelser i behandlingen. Studien benytter et spesialutviklet web-basert dataprogram for randomisering og innregistrering av pasientopplysninger. Kun et minimum av variable med antatt prognostisk betydning blir registrert. Det er ansatt prosjektmedarbeidere (sykepleiere og radiografer) i hel stilling ved sykehusene med ansvar for rekruttering av pasienter og innregistrering av pasientdata.

Opplysninger om nye sykdomsepisoder under oppfølgingen (endepunkt) planlegges innhentet ved kobling mot nasjonale helseregistre. I tillegg vil det bli sendt ut spørreskjema til pasientene etter 6 måneder og deretter én gang i året i de fem årene oppfølgingen pågår. Spørreskjemaet inneholder en norsk versjon av Se-

attle Angina Questionnaire. Dette er et validert og reliabilitetstestet skjema som er utviklet for å studere helse relatert livskvalitet hos pasienter med angina pectoris. Deltakere i studien skal i størst mulig grad behandles med samme type stent (BMS eller DES) som de ble randomisert til dersom de senere under studien skal behandles med PCI. Alle pasienter skal behandles med acetylsalisylsyre og klopidogrel i 9-12 måneder.

En pilotstudie har vist at det vil være mulig å inkludere 8000 pasienter over en to-års-pe-

riode. NorStent er det største kliniske behandlingsforsøk som er gjennomført i Norge og er i internasjonal sammenheng den første megastudie som sammenlikner BMS og DES. Studien ledes av en styringsgruppe med medlemmer fra alle deltakende sykehus. Studiens etikkomité er sammensatt av medlemmer fra Norge, Danmark og Nederland. Prosjektet gjennomføres uavhengig av industrien og er finansiert av Norges forskningsråd og andre offentlige/ideelle organisasjoner.

Orientering om ASCET-studien (ASpirin non-responsiveness and Clopidogrel Endpoint Trial)

Alf-Åge R. Pettersen,
Hjertemedisinsk avdeling, Ullevål universitetssykehus

Acetylsalisylsyre benyttes i dag som blodplatehemmer hos de fleste pasienter med aterosklerotisk hjerte- og kar sykdom. Selv om effekten av acetylsalisylsyre er godt dokumentert gjennom en rekke undersøkelser, rammes likevel mange av disse pasientene av hjerteinfarkt, hjerneinfarkt og død.

De senere år er det i laboratorietester funnet at omkring 30 % av pasienter som behandles med acetylsalisylsyre, ikke oppnår vesentlig hemning av blodplatene. Denne har medført introduksjon av begreper som ASA-resistens, "ASA non-responsiveness" og "residual platelet reactivity". Foreløpig vet vi ikke om den manglende effekten som er påvist i laboratorieprøver, også medfører manglende reduksjon i kliniske hendelser hos de samme pasientene. Aggregometrisk bestemmelse av blodplateaktivitet og behandlingsrespons har vært vanskelig å gjennomføre og har ikke vært praktisk tilgjengelig i klinisk virksomhet. De siste årene har imidlertid flere hurtigtester, så som PFA-100 og VerifyNow, blitt tilgjengelige.

Klopidogrel hemmer blodplateaktivitet via hemning av platenes ADP-reseptorer. Klopidogrel (Plavix®) brukes i dag som regel i kombinasjon med ASA hos pasienter med koronar hjertesykdom, i tidsbegrensede perioder med økt risiko for trombotiske hendelser. Klopidogrel er også et godt alternativ til ASA i monoterapi hos pasienter som ikke tolererer ASA behandling.

ASCET-studien (ASpirin non-responsiveness and Clopidogrel Endpoint Trial) er en prospektiv, randomisert, åpen, singel-senter studie som utføres på stabile pasienter med angiografisk påvist kransåresykdom. 1 001 pasienter er randomisert til behandling med enten acetylsalisylsyre eller klopidogrel etter at alle har fått undersøkt sin respons på acetylsalisylsyre med et bredt spekter av trombocytffunksjonstester. De som randomiseres til klopidogrel, vil også gjennomgå testing for klopidogrel "non-responsiveness", som er rapportert å forekomme hos ca. 20 % av slike pasienter.

Primært endepunkt er forekomst av kliniske hendelser (hjerteinfarkt, ustabil angina pectoris, hjerneslag og død) gjennom 2 års oppfølgings-tid. Studien vil være ferdig sommeren 2010.

Resultatene vil kunne gi ny kunnskap om hvorvidt nedsatt respons på acetylsalisylsyre ved laboratorietesting medfører økt forekomst av kliniske hendelser, videre om klopidogrel er bedre enn acetylsalisylsyre og om denne forskjellen først og fremst skyldes effekten hos ikke-responderne på acetylsalisylsyre. Dette vil kunne bidra til at vi i fremtiden i større grad kan

gi individuelt tilpasset behandling med blodplatehemmere til pasienter med kransåresykdom.

Studien er finansiert gjennom Ullevål universitetssykehus, Nasjonalforeningen for folke-

helsen, Ada og Hagbart Waages legat, Alf og Aagot Helgesens legat og Marie Stenbergs legat.

Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial (SCAST)

Eivind Berge,
Hjertemedisinsk avdeling, Ullevål universitetssykehus

Det er uklart om man bør senke forhøyet blodtrykk i den akutte fasen av hjerneslag. En pilotstudie med 342 pasienter indikerte at behandling med angiotensinreseptor (AT1)-blokkeren candesartan den første uken etter hjerneslag gir færre vaskulære hendelser, og at slik behandling er godt tolerert (ACCESS, *Stroke* 2003;34:1699).

Design:

Skandinavisk multisenter, randomisert- og placebo-kontrollert, dobbeltblind studie av candesartan ved akutt hjerneslag.

Pasientutvalg (forenklet):

Inklusjonskriterier: 1) Hjerneslag (iskemisk eller hemoragisk); 2) Systolisk blodtrykk ≥ 140 mm Hg; 3) Behandling mulig innen 30 timer.

Eksklusjonskriterier: 1) Sterkt nedsatt bevissthet; 2) Pasient bruker AT1-blokker fra tidligere; 3) Kontraindikasjoner mot AT1-blokker (eks. aorta- eller carotisstenose); 4) Indikasjon for antihypertensiv behandling i den akutte fase (eks. hypertensiv encephalopati).

Planlagt utvalgstørrelse:

2.500 pasienter (1.500 pasienter er inkludert pr. november 2008).

Primære effekt-parametre:

i) Død eller alvorlig funksjonstap ved 6 måneder; ii) Dødsfall, hjerteinfarkt eller hjerneslag i løpet av de første 6 måneder.

Randomisering og studiemedikasjon:

Sentral randomisering (telefon eller internett) til candesartan eller placebo i 7 dager: 4 mg dag 1; 8 mg dag 2; 16 mg dag 3-7. Dosereduksjon ved systolisk blodtrykk < 120 mm Hg eller ved symptomgivende blodtrykksfall.

Behandling i oppfølgingsperioden:

Fra dag 8 er målet å oppnå en lik og god blodtrykkskontroll i de to gruppene. Det er opp til ansvarlig lege å avgjøre om det er indikasjon for å gi blodtrykkssenkende behandling og hvilken behandling som evt. skal gis. Candesartan blir gitt gratis i oppfølgingsperioden.

Oppfølging:

Lokalt: Klinisk visitt ved 7 dager. Klinisk visitt eller telefonkontakt ved sykepleier ved 1 måned. Klinisk kontroll ved 6 måneder.

Sentralt (ved forsøksledelsen): Brevintervju eller telefonkontakt ved 3 måneder.

Tidsplan/gjennomføring:

Oppstart: juni 2005. *Siste pasient inkludert:* juni 2009. *Siste visitt:* Desember 2009. Medarbeidermøter vil bli holdt to ganger årlig i inklusjonsperioden.

Finansiering/betaling:

Helse Sør-Øst RHF, AstraZeneca og Ullevål universitetssykehus. Studiemedisiner fra AstraZeneca. Avdelinger vil motta et begrenset økonomisk bidrag per pasient (ca. 3.000 NOK).

Forsøksledelse:

Studien ledes fra Ullevål universitetssykehus i Oslo (Tel./fax.: 22119911/12; E-mail: scast@scast.no; URL. www.scast.no).

Koordinerende utprøver: Eivind Berge.

Nasjonale koordinerende utprøvere: E. Berge (Norge), G. Boysen (Danmark), A. Terént (Sverige), V. Thijs (Belgia), R. Roine (Finland), J. Kõrv (Estland), D. Jatuzis (Litauen), P. Richter (Polen), S. Lüders (Tyskland).