

Studienprotokoll

“I.C.E. - Trial”

Iliac, Common and External Artery Stent Trial

Eine prospektive multizentrische Studie

Titel:	Implantation von Ballonexpandierbaren Stents gegen Implantation Selbstexpandierenden Stents zur Behandlung von Verschlüssen und Stenosen der Beckengefäße (A. iliaca communis, A. iliaca externa)
Protokoll:	3.0
Datum:	05. Aug 2010
Stenttypen:	PROTEGE [®] GPS & VISI-PRO [®] ev3 [™]
Studientyp:	Prospektive randomisierte klinische Studie – Investigator initiiert
Sponsor:	keiner

Studienleiter

Dr. med. Hans Krankenberg
Medizinisches Versorgungszentrum Prof. Mathey, Prof. Schofer
Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg
Wördemanns Weg 25-27
22527 Hamburg
Telefon: (+4940) 889 009 889
Fax: (+4940) 889 009 811
E-mail: krankenberg@herz-hh.de

Teilnehmende Zentren

- Medizinisches Versorgungszentrum Prof. Mathey, Prof. Schofer, Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg (Dr. Krankenberg)
- Herzzentrum Bad Krozingen (Prof Dr. Zeller)
- Herzzentrum Leipzig/Park-Krankenhaus Leipzig, (Prof. Dr. Scheinert)
- Inselspital Bern, CH (Prof. Dr. Iris Baumgartner)
- Universitätsklinikum Wien, AT (Prof. Dr. Martin Schillinger)
- Gefäßchirurgie, St. Franziskus Hospital Münster (Prof. Dr. G. Torsello)
- Gefäßchirurgie, Benedictus Krankenhaus Tutzing (CA Dr. Jörg Hawlitzky)
- Herz- und Gefäßzentrum Bad Bevensen (Dr. Thomas Nolte)
- Krankenhaus Bad Säckingen (Dr. H. M. Gißler)
- Charité Berlin (Dr. T. Kroenecke, Dr. Ch. Enzweiler)
- Radiologie, Ev. Krankenhaus Hubertus Berlin (OA Dr. D.R. Meyer)
- Inselspital Bern (Prof. I. Baumgartner, Dr. N. Diehm)
- Herzzentrum Bremen (Dr. F. Gerdson)
- Angiologie, Krankenhaus Dresden Friedrichstadt (OA Dr. Ch. Stelzner)
- Angiologie, Regioklinik Elmshorn (Dr. Hader)
- Angiologie, Universitätsklinik Essen (Dr. Jawed Arjumand)
- Kardiozentrum Frankfurt (Prof. Dr. Johannes Ruff)

- Klinikum Friedrichshafen (Prof. Tesdal)
- Radiologie, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (OA Dr. Habermann)
- Universitätsklinik Heidelberg Angiologie/Kardiologie (Dr. E. Blessing)
- Kardio-Angiologie, Klinikum Immenstadt (PD Dr. W. Ito)
- Praxis Kaiserslautern (Dr. R. Schmiedel)
- Gefäßchirurgie, Klinik St. Bonifazius Lingen (Dr. Görtz)
- Radiologie, Universitätsklinik Mannheim (Dr. Diehl)
- Universität München (Prof. Dr. U. Hoffmann, Dr. M. Treitl)
- Krankenhaus Pasing (Dr. R. Ghotbi)
- Universität Regensburg (Dr. P. Kasprzak)
- Klinikum Barmherzige Brüder Regensburg (Dr. N. Zorger)
- Klinikum Stralsund (Dr. C. Schweim)
- Radiologie, Marienkrankenhaus Stuttgart (Prof. M. Zähringer)
- Universitätsklinikum Tübingen (Dr. K. Brechtel)
- Gefäßzentrum Wernigerode (Dr. T. Schilling)
- Radiologie, Universitätsklinikum Würzburg (PD Dr. R. Kickuth)
- Radiologie, DIAKO Klinik Flensburg (Prof. Müller-Hülsbeck)

Inhaltsverzeichnis

	<i>Seite</i>
1. Einleitung	5
2. Produktbeschreibung	5
3. Ziele der Studie	6
4. Studiendesign	6
5. Patienten	
5.1 Einschlusskriterien	6
5.2 Ausschlusskriterien	7
6. Methoden	
6.1 Patienteninformation	8
6.2 Arterieller Zugang	8
6.3 Randomisierung	8
6.4 Stentimplantation	8
6.5 Behandlung von Läsionen außerhalb der Zielläsion	9
6.6 Antithrombotische Medikation	9
6.7 Messung der klinischen Verbesserung mittels Bewegungsmonitoring	9
6.8. Fragebogen zur Messung der Beeinträchtigung der Gehfähigkeit	10
7. Studienbedingte Untersuchungen	
7.1 Ablaufpläne der Untersuchungen	11
7.2 Erklärungen	12
7.3 Beschreibung der Untersuchungen	14
8. Studienendpunkte	
8.1 Primärer Endpunkt	16
8.2 Sekundäre Endpunkte	16
9. Statistik	
9.1 Einleitung	17
9.2 Auswertung	17
10. Dokumentation	
10.1 Patientendaten (Case Report Forms)	19
10.2 Datenkontrolle	19
11. Schwerwiegende klinische Ereignisse (SE)	20
12. Risiko-Nutzen-Analyse	20
13. Vereinbarung mit dem Studienleiter	21
14. Literatur	22

1. Einleitung

Die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) wird heutzutage als eine etablierte Behandlungsalternative zur chirurgischen Versorgung oder der konservativen Therapie bei peripheren arteriosklerotischer Gefäßläsionen angesehen (1). Aufgrund der kontinuierlichen technischen Entwicklung der Methode und der steigenden Erfahrung der Untersucher sind die Komplikationsrate niedrig und die Erfolgsrate gestiegen.

In den vergangenen 10 Jahren konnte durch den Einsatz von Gefäßstützen (Stents) oder von Stentgrafts eine initiale Stabilisierung der behandelten Läsion und damit des Interventionserfolges erreicht werden (2-4).

Dies trifft für alle Gefäßsegmente im Bereich der peripheren Gefäße zu. Die alleinige Ballonangioplastie der Beckengefäße, die in den 80er Jahren vor der Verfügbarkeit von Stents durchgeführt wurde, ging mit einer hohen Rate akuter Dissektionen und Reverschlüsse einher. Durch den Einsatz von ballonexpandierbaren und später auch selbstexpandierenden Stents konnte bezüglich dieser Probleme eine Verbesserung erreicht werden.

Insgesamt gibt es wenige – den internationalen Standards entsprechende – Studien über den klinischen und Angiographischen Verlauf bezüglich der Arterien des Beckens. Zudem gibt es keinen randomisierten Vergleich einer alleinigen Ballonangioplastie (PTA) gegenüber einer primären Stentimplantation (gleich welchen Typs). Derzeit werden Läsionen der Beckenarterien in den meisten Zentren regelhaft durch die Implantation von Stents behandelt. Einen randomisierten Vergleich zwischen selbst- und ballonexpandierbaren Stenttypen gibt es nicht. Unklar ist, ob selbstexpandierende Stents (SS) aufgrund ihrer Elastizität in beweglichen Segmenten vorteilhaft sind oder ob bei stärkeren Verkalkungen eher ballonexpandierbare Stents (BS) mit größerer Radialkraft überlegen sind.

Im Rahmen der hier beschriebenen Studie sollen die klinischen Ergebnisse der Stenosen und Verschlüssen der Beckenarterien (A. iliaca communis, A. iliaca externa) nach Stentimplantation prospektiv in einem „real world scenario“ untersucht werden. Dabei werden die Patienten nach Stenttyp randomisiert (SS versus BS).

2. Produktbeschreibung

Der VISI-PRO[®] ist ein ballonexpandierbarer Stent aus einer Kobalt-Chrom Legierung.

Der PROTEGE[®] ist ein selbstexpandierender Nitinolstent herkömmlicher Bauart.

3. Ziele der Studie

1. Analyse der klinischen Verbesserung von Patienten nach Behandlung von Stenosen und Verschlüssen in der A. iliaca communis oder der A. iliaca externa mittels Stentimplantation. Festgestellt werden soll, wie die klinischen und duplexsonographischen Ergebnisse in einem unselektiertem Kollektiv sind. Dabei werden randomisiert BS und SS bei allen Patienten implantiert.
2. Erhebung und Vergleich der Akutergebnisse und mittelfristigen Resultate nach BS- und SS-Implantation.
3. Erhebung und Vergleich der Komplikationsraten.
4. Erhebung und Vergleich der Restenoserraten.

4. Studiendesign

Prospektiv, randomisierte, multizentrische Studie zur Untersuchung der Ergebnisse nach Implantation des CE-markierten PROTEGE[®] Stents oder nach Implantation des CE-markierten VISI-PRO[®] Stents bei Patienten mit Stenosen und Verschlüssen der Beckenarterien (A. iliaca communis, A. iliaca externa). Die beiden Stents sind als ein Klasse-IIb-System kategorisiert, in Übereinstimmung mit der Definition der European Council Directive 93/42/EWG vom 14. Juni 1993. Die Firma ev3 garantiert, dass die Stents in Übereinstimmung mit der ISO 9001 und den Richtlinien EN 46001 produziert wurde. Die Studie wird gemäß der Richtlinie EN 540 durchgeführt.

In die Studie sollen 1000 Patienten eingeschlossen werden.

Der Studienbeginn ist zum **01.12.2009** geplant. Die Einschlussphase wird ca. 24 Monate andauern. Nach Einschluss beträgt die Nachbeobachtungszeit für jeden Patienten 24 Monate, so dass von einer Gesamtstudiendauer von 4 Jahren auszugehen ist. Klinische Verlaufskontrollen erfolgen nach 6 und 12 Monaten. Eine telefonische Visite nach 24 Monaten.

5. Patienten

5.1 Einschlusskriterien

Patienten, die in die Studie eingeschlossen werden sollen, müssen die nachfolgend angeführten Kriterien erfüllen.

Allgemeine Einschlusskriterien:

1. Alter \geq 21 Jahre.
2. Der Patient muss eine Einverständniserklärung unterschrieben haben

3. Der Patient muss willens sein an den Nachuntersuchungen teilzunehmen.
4. Alle Patienten müssen sich klinisch im Stadium Rutherford 1 bis 4 befinden.

Angiographische Einschlusskriterien:

5. Stenose (>70%) oder Verschluss im Bereich der A. iliaca communis oder der A. iliaca externa.
6. Der Zielläsionsbereich beginnt unmittelbar am Abgang der Iliacalgefäße aus der distalen Aorta/Aortenbifurkation und endet vor der A. femoralis communis (Abgang der A. ilaca circumflexa superficialis in Höhe des Leistenbandes)
7. Die Länge der Läsion sollte mindestens 1 cm und längstens 20 cm betragen (visuelle Messung mittels eines aufklebbaren Lineals).
8. Der Stenosegrad der Zielläsion muss mindestens 70% betragen und wird durch eine vorhergehende duplexsonographische Untersuchung bzw. eine MR-Angiographie diagnostiziert.
9. Offene A. femoralis superficialis oder A. profunda femoris. Ipsilaterale Beinarterien und kontralaterale Läsionen der Becken-Bein-Arterien können in gleichzeitig behandelt werden.
10. Bei 2 oder mehr von einander unabhängigen Läsionen, die **jeweils** mit einem Stent versorgt werden müssen, gilt die proximalste Läsion als Zielläsion.
11. Eine Tandemläsion, die mit einem Stent versorgt werden kann, gilt als **eine** Läsion.

5.2 Ausschlusskriterien:

Patienten können nicht in die in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie eine oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllen.

Allgemein:

1. Derzeitige Teilnahme an einer anderen Studie.
2. Schwangerschaft oder geplante Schwangerschaft im Studienzeitraum
3. Lebenserwartung unter 2 Jahren.
4. Nebenerkrankungen, die eine Teilnahme an der Studie unmöglich machen.
5. Schwere Gerinnungsstörungen.
6. Behandlung mit oraler Antikoagulation außer Aspirin/Ticlopidin/Clopidogrel.
7. Aktive Magengeschwüre oder gastrointestinale Blutung.
8. Thrombotischer Verschluss des Zielgefäßes innerhalb der letzten 4 Wochen.
9. Behandlung der Zielläsion mittels Laser oder Atherektomiesystemen.
10. Dialysepflichtiger Patient.
11. Manifeste Hyperthyreose.
12. Bekannte Allergie gegen Kontrastmittel, welche nicht adäquat durch übliche Vormedikation kontrolliert werden kann.

Angiographisch:

13. Die Zielläsion reicht über die Beckengefäße hinaus.
14. Läsion über 70% im Bereich der kontralateralen Beckenarterien, die nicht behandelt werden kann.
15. Läsionslänge über 20 cm.
16. Zielläsion befindet sich im ilio-femorale Übergang
17. Läsionen im Bifurkationsbereich der Aorta, die eine Behandlung mittels „kissing-balloon“-Technik erfordern.
18. Behandlungsbedürftige Läsion im Bereich der Aorta abdominalis.

6. Methoden

6.1 Patienteninformation

Vor Einschluss in die Studie müssen alle Patienten eine Einverständniserklärung unterschrieben haben. Alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen werden sollen, müssen die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen. Patienten die vor Behandlung ihre Zustimmung zur Studie widerrufen werden vom Prüfplan ausgeschlossen, eine weitere Nachverfolgung entfällt.

6.2 Arterieller Zugang

Jeder Untersucher wählt den arteriellen Zugang nach seinen eigenen Präferenzen.

6.3 Randomisierung

Die Patienten werden nach Stenttyp randomisiert: Selbstexpandierend (SS) versus ballonexpandierbar (BS). Die Randomisierung erfolgt mittels einer elektronischen Datenbank, in die auch alle studienrelevanten Patientendaten eingetragen werden.

6.4 Stentimplantation

Die Stentimplantation erfolgt nach erfolgreicher Drahtpassage der Stenose / des Verschlusses. Der Durchmesser des Stents orientiert sich am Referenzdurchmesser des Gefäßes. Der nominale Stentdurchmesser bei SS wird bei Implantation 1 mm größer als der Gefäßdurchmesser gewählt. Der zu implantierende Stent sollte die Stenose/Okklusion vollständig abdecken, ggf. die Länge der ursprünglichen Läsion nach distal und proximal um maximal mindestens 3 mm überschreiten.

Bei hochgradigen Stenosen oder Verschlüssen wird eine Vordilatation empfohlen.

Die Stentimplantation wird als erfolgreich erachtet, wenn

- eine angiographische Reststenose (Abschätzung des Untersuchers) von unter 30% verbleibt oder
- der Druckgradient proximal und distal des Stents beträgt < 20 mm Hg systolisch .

Ein zweiter Stent **gleichen** Typs kann implantiert werden, falls

1. die Läsionslänge es erfordert;
2. der erste Stent falsch platziert wurde;
3. eine Dissektion eintritt.

Bei Verwendung eines zweiten Stents sollte eine Überlappung vermieden werden.

Alle selbstexpandierbaren verwendeten Stents müssen entsprechend dem Gefäßdurchmesser nachdilatiert werden. Hierzu ist die Ballongröße entsprechend dem Nominaldurchmesser des Gefäßes zu wählen.

6.5 Behandlung von Stenosen außerhalb der Zielläsion

Es sollen nur Patienten mit klinisch relevanten Läsionen der Beckengefäße eingeschlossen werden. Eine Behandlung von Läsionen der A. femoralis superficialis ist aber möglich.

6.6 Antithrombotische Medikation

- Vor Beginn der Prozedur erhält der Patient 500 mg Acetylsalizylsäure i.v., falls er nicht unter Dauertherapie mit ASS steht.
- Eine „loading dose“ Clopidogrel (600mg) wird ebenfalls vor der Prozedur verabreicht, falls er nicht unter Dauertherapie mit Clopidogrel steht.
- Nach Platzierung der Schleuse wird ein Heparinbolus von 2500 - 5.000 IU verabreicht.
- Überschreitet die Prozedurdauer 90 Minuten, wird ein weiterer Heparinbolus gegeben.
- Nach Stentimplantation erfolgt eine Nachbehandlung mit Clopidogrel 75 mg/d für mindestens 1 Monat.
- Nach Behandlung sollten alle Patienten lebenslang Aspirin (100 mg/d) erhalten.

6.7 Messung der klinischen Verbesserung mittels Bewegungsmonitoring

- In einer Untergruppe von Patienten wird eine Messung der körperlichen Aktivität mittels eines Bewegungsmonitors vorgenommen. Es wird das System der **Trium** Analysis Online GmbH verwandt.
- Die Aktivität der selektierten Patienten wird vor der Intervention und 12 Monate nach der Intervention mittels eines speziellen Gürtels (actibelt System) über jeweils 1 Woche aufgezeichnet.
- Die Patienten werden im Zentrum in Hamburg nach Verfügbarkeit und Einverständnis eingeschlossen.
- Die Auswertung der Daten erfolgt durch die Firma Trium Analysis Online GmbH Hohenlindenerstr.1, 81677 München.

6.8 Fragebogen zur Messung der Beeinträchtigung der Gehfähigkeit

- Zur Beurteilung der Gehfähigkeit wird bei einer Untergruppe von etwa 300 Patienten an einzelnen Studienzentren ein Walking impairment Questionnaire (WIQ) durchgeführt.
- Der Fragebogen soll bei der Eingangsuntersuchung (vor dem Eingriff), sowie zum 6- und 12 Monats-follow up vom Patienten/der Patientin ausgefüllt werden.



7. Überblick über die Untersuchungen im Rahmen der Studie:

7.1 Zeitliche Abläufe

Voruntersuchungen

Klinische Untersuchung
Duplexsonographie oder MR-Angiographie
Knöchel-Arm-Index (ABI) / Laufbandtest,
Patienten-Fragebogen



Prozedur

Angiographie
Erfolgreiche Drahtpassage
Randomisierung:
- Selbstexpandierender Stent
- Ballonexpandierbarer Stent
Abschlussangiographie



Vor Entlassung

Unerwünschte Ereignisse (*adverse events*)



6 Monate

Klinische Untersuchung
Laufband inkl. ABI
Duplexsonographie
Unerwünschte Ereignisse (*adverse events*)
Patienten-Fragebogen



12 Monate

Klinische Untersuchung
Laufband inkl. ABI
Duplexsonographie
Unerwünschte Ereignisse (*adverse events*)
Patienten-Fragebogen



24 Monate

Telefonvisite
ggf. Klinische Untersuchung
Unerwünschte Ereignisse (*adverse events*)

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten werden anhand des Protokolls nachkontrolliert, es sei denn:

- a. Der Patient möchte die Studie vorzeitig beenden. Falls der Patient aus der Studie ausscheiden möchte, wird dies schriftlich dokumentiert und es werden die Studiendaten bis zu diesem Zeitpunkt erfasst.
- b. Es können keine Informationen über den Patienten eingeholt werden („lost to follow-up“). Falls der Patient nicht mehr kontaktiert werden kann und/oder keine weiteren Informationen mehr über den Patienten dokumentiert werden können, gilt der Patient als „lost to follow-up“. Weitere Dokumentationen über zukünftige Studienbesuche entfallen.
- c. Tod eines Patienten. Verstirbt ein Patient werden alle Informationen über die Todesursache gesammelt. Eine weitere Dokumentation entfällt.

Die Studie wird anhand des Protokolls durchgeführt. Schwerwiegende Abweichung wie fehlender Knöchel-Arm-Index (ABI) und abweichende Ein- und Ausschlusskriterien werden als Protokollabweichung dokumentiert.

Falls eine Notfallsituation eine Protokollabweichung erfordert, kann diese ohne vorherige Genehmigung der Ethikkommission (EN 540, 5.6.18) im Sinne der Patientensicherheit erfolgen.

7.2 Erklärungen

Kriterien für die klinische Einordnung der Patienten nach Rutherford:

▪ **Stadien nach Rutherford:**

Kategorie	Klinik	Objektive Kriterien
0	Asymptomatisch	Normaler Laufbandtest
1	Milde Claudicatio	Laufbandtest > 250m; Knöcheldruck nach Belastung <50 >25 mmHg
2	Moderate Claudicatio	Laufbandtest zwischen 100 und 250m
3	Schwere Claudicatio	Laufbandtest < 100m; Knöcheldruck nach Belastung <50 mmHg
4	Ruhschmerz	Ruhe-Knöcheldruck < 40 mmHg; schwaches Dopplersignal an Knöchel, Fußrücken
5	Geringer Gewebsuntergang	Ruhe-Knöcheldruck > 30 mmHg; schwaches Dopplersignal an Knöchel, Fußrücken
6	Großer Gewebsuntergang	Ruhe-Knöcheldruck < 30 mmHg; schwaches Dopplersignal an Knöchel, Fußrücken

Kriterien für die klinische Einordnung der Patienten nach AHA Richtlinien:

▪ **ABI**

- + 3 Deutliche Verbesserung - beschwerdefrei, $ABI > 0.9$.
- + 2* Moderate Verbesserung: behandeltes Bein ist deutlich besser, aber Einschränkungen durch das kontralaterale Bein.
- + 2 Moderate Verbesserung: behandeltes Bein ist etwas besser, aber nicht frei von Beschwerden - $ABI < 0.9$ aber um mind. 0,1 verbessert.
- + 1 Leichte Verbesserung: weniger Symptome, aber keine Verbesserung des ABI oder umgekehrt.
- 0 Keine Veränderung der Klinik oder des ABI's.
- 1 Leichte Verschlechterung: entweder klinisch oder Abfall des ABI um mehr als 0,15.
- 2 Moderate Verschlechterung: Klinische Verschlechterung um eine Rutherford Kategorie oder partielle Amputation.
- 3 Deutliche Verschlechterung: Verschlechterung um mehr als eine Rutherford Kategorie oder Major-Amputation.

7.3 Beschreibung der Untersuchungen

7.3.1 Klinische Anamnese

Bei der **Voruntersuchung:**

- Vorerkrankungen
- Größe und Gewicht
- Klinische Beschwerden
- Risikofaktoren
- Patienten-Fragebogen zur Gehfähigkeit (WIQ)
- Duplexsonographie
- wenn möglich Laufbandergometrie

7.3.2 Untersuchungen nach 6 und 12 Monaten

- Klinische Beschwerden bezüglich der pAVK
- Arm-Bein-Index oder Einteilung nach Rutherford
- Laufbandergometrie mindestens nach 12 Monaten
- Duplexsonographie
- Patienten-Fragebogen zur Gehfähigkeit (WIQ)

7.3.3 Laboruntersuchungen

In den teilnehmenden Zentren werden Laborwerte im Sinne der üblichen Routine bestimmt.

7.3.4 Laufbandergometrie (3,5 km/h, 12% Steigung)

Ein Laufbandtest wird jeweils vor sowie 6 (optional) und 12 Monate (zwingend) nach der Intervention durchgeführt.

Der Laufbandtest wird als normal erachtet, wenn der Patient ohne Beschwerden eine Gehstrecke von 300 m (5 Minuten) zurücklegen kann. Dokumentiert wird die schmerzfreie Gehstrecke (relative Gehstrecke: Distanz, bei der Schmerzen auftreten) sowie die absolut zurückgelegte Gehstrecke (Distanz die definitiv zurückgelegt werden konnte).

Der hierbei erhobene Arm-Bein-Index gilt als normal wenn der Quotient $> 0,9$ ist.

Für die weiteren Abstufungen der klinischen Verbesserung gilt folgende Tabelle: siehe 7.2

7.3.5 Duplexsonographie der behandelten Läsion / Stents:

Die Farbduplexsonographie wird jeweils vor, sowie 6 und 12 Monate nach der Intervention durchgeführt.

Die Studiendokumentation wird dabei wie folgt vorgenommen:

1. Die erste Messung beginnt 2 cm proximal zum Stent Segment der mit der Bestimmung der maximalen proximalen Flussgeschwindigkeit (*proximal peak systolic velocity* = PSV[prox])
2. Innerhalb des Stents wird ebenfalls die maximale Flussgeschwindigkeit (PSV[in-stent]) dokumentiert. Der Quotient aus PSV[in-stent] und PSV[prox] ergibt dabei das „proximale“ Verhältnis der maximalen Flussgeschwindigkeiten (*proximal peak velocity ratio* PVR[prox] = PSV[in-stent]/PSV[prox]).
3. Die Graduierung der Restenose erfolgt anhand der Tabelle 1:

Tabelle 1: Quotient der maximalen Flussgeschwindigkeiten *innerhalb* und *proximal* der Restenose = PVR[prox].

PVR[prox]	%Stenose
≥1,33	≥20
≥1,6	≥30
≥2,1	≥40
≥2,4	≥50
≥2,9	≥60
≥3,4	≥70
≥4,0	≥80
≥7,0	≥90

Sollte eine duplexsonographische Untersuchung technisch nicht möglich sein, sollten alternative Verfahren – je nach Krankenhausroutine – zur Bestimmung des Restenosegrades gewählt. Die Ergebnisse werden durch Papier Ausdrücke bzw. elektronisch dokumentiert.

Definitionen im Rahmen der Studie:

- Kalzifikation: Eine Läsion, die unter Durchleuchtung röntgendicht erscheint, wird als leicht, moderat oder schwer verkalkt definiert.
- Ulzeration: Eine Läsion, die zwei oder mehr Krater von mindestens 3 mm Tiefe mit schwach begrenzten Rändern und undeutlich abgegrenzt erscheint wird als ulzeriert bezeichnet.

7.3.8 Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse werden von Beginn bis zum 12-Monatszeitpunkt der Studie erfasst. Alle unerwünschten Ereignisse müssen im Patientenorder (ggf. elektronische Patientenakte) dokumentiert werden.

8. Studienendpunkte:

Primärer Endpunkt:

- Restenoserate nach 12 Monaten im Stentarm (duplexsonographisch > 3.4 psv oder angiographische Stenose $>70\%$ des Gefäßdurchmessers)

Sekundäre Endpunkte:

- Klinische Verbesserung definiert als Verbesserung der Gehstrecke um eine Kategorie nach Rutherford (durch die Erhebung mittels Laufbandtest) oder Verbesserung des ABI um mindestens 0,1 im behandelten Bein nach 6 und 12 Monaten (AHA Guidelines).
- „Target Lesion Revascularisation“ (TLR)
- „Target Vessel Revascularisation“ (TVR)
- Primäre angiographische Erfolgsrate ($< 30\%$ Residualstenose)
- Embolierate bei Okklusionen SS vs. BS
- Schwere vaskuläre Ereignisse (*major adverse vascular events*, MAVE)
- Komplikationen und Rate an unerwünschte Ereignissen
- Tod
- Klinische Resultate im Beobachtungszeitraum (Gehstrecke, ABI)
- Vgl. Restenoserate AIC vs. AIE Gesamtkollektiv und stratifiziert nach SS und BS

9. Statistik

9.1 Einleitung

Für diese offene und kontrollierte klinische Registerstudie entfällt die statistische Hypothese. Die Gruppengröße wird mit 1000 Patienten festgelegt.

Diese randomisierte, offene und kontrollierte klinische Studie mit zwei parallelen Armen zur Evaluierung der beiden Stentsysteme (siehe unten) in den Beckenarterien erlaubt umfassende Datenanalysen.

Gruppe 1: Selbstexpandierender PROTEGE[®] GPS Stent

Gruppe 2: Ballonexpandierender VISI-PRO[®] Stent

beide von der Firma ev3[™].

Die Randomisierung erfolgt mittels von FGK zur Verfügung gestellter Umschläge in aufsteigender numerischer Reihenfolge.

9.2 Auswertung

Eine deskriptive statistische Auswertung erfolgt durch FGK, sowie im Medizinischen Versorgungszentrum, Prof. Dr. med. Mathey, Prof. Dr. med. Schofer.

Demographische und Ausgangsinformationen

Alle kontinuierlichen Variablen werden mittels angemessener Summationsstatistiken (Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum, 1. Quartil, 3. Quartil) beschrieben. Summationsstatistiken für kategoriale Variablen beinhalten Häufigkeitsanzahlen und -prozente. Beschreibende Statistiken werden sowohl für alle Patienten als auch für die Behandlungsgruppen wiedergegeben.

Analysepopulationen

Die Analysen werden nach dem Prinzip der Behandlungsabsicht („Intention to treat“ [ITT]) durchgeführt, d.h. alle Patienten werden unabhängig von der tatsächlich erfolgten Behandlung als zu der Behandlungsgruppe zugehörig betrachtet, der sie per Randomisierung zugeordnet wurden. Eine Analyse entsprechend der tatsächlich erfolgten Behandlung („Actual treatment“-Analyse) wird ebenfalls durchgeführt unter der Voraussetzung, dass keine schwerwiegende Protokollverletzung vorliegt. Schwerwiegende Protokollverletzungen werden im Analyseplan definiert.

Die ITT-Analyse ist die primäre Analyse.

Primäre Analyse

Ein Vergleich der Behandlungsgruppen wird anhand des kontinuierlich korrigierten χ^2 -Tests für 2 Gruppen durchgeführt .

Sekundäre Analyse

Alle sekundären Parameter werden mittels deskriptiver Methoden analysiert. Angemessene parametrische oder nicht parametrische Verfahren werden zur Anwendung kommen. Für alle Tests gilt ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 5%.

Interimsanalysen

Es sind keine Interimsanalysen geplant. „Administrative“ Beurteilungen werden jedoch während des Studienablaufs erfolgen.

Analyseplan

Vor Durchführung der Analysen wird ein detaillierter Analyseplan aufgestellt. Der Analyseplan muss feststehen, bevor der vollständige Datensatz abgeschlossen wird.

Statistik-Software

Alle Analysen werden mittels einer validierten Statistik-Software durchgeführt.

Analyse der Sicherheitsdaten

Die Sicherheit der Behandlungsverfahren wird über die Erfassung von schwerwiegenden Ereignissen bestimmt, wobei der Festlegung, ob das jeweilige Ereignis in Bezug zur Behandlung oder zu den eingesetzten Materialien steht, besondere Bedeutung zukommt.

10. Dokumentation

10.1 Patientendaten (Case Report Forms)

Alle gemäß dem Studienprotokoll von jedem Patienten erhobenen Daten werden in einem elektronischen Patientendatenblatt (*electronic case report form*, eCRF) festgehalten. In diesem sind alle Einzeldaten mit zugehörigen Kommentaren, Notizen und Unterschriften elektronisch miteinander verbunden. Sie werden zur Eingabe und zur Darstellung der verbundenen Daten genutzt und enthalten auch elektronische Bearbeitungskontrollen. Die eCRFs werden über das Internet nach Zuweisung (durch den Studienleiter oder durch den Betreiber der Datenbank- Dr. Markus Treitl und Mitarbeiter-) eines Benutzernamens und eines Passworts zugänglich sein. Die eCRFs müssen für alle an einem Zentrum rekrutierten Patienten zeitgerecht ausgefüllt werden. Änderung können angebracht werden, so lange das eCRF für eine Bearbeitung geöffnet ist und die Änderungen elektronisch dokumentiert werden. Jeder Dateneintrag ist mit einer rechtlich verbindlichen elektronischen Unterschrift gekoppelt. Die elektronische Unterschrift beglaubigt den Inhalt des Patientendatenblatts und entspricht der üblichen handschriftlichen Unterzeichnung.

Die per eCRF erhobenen Daten werden in einer computerisierten Datenbank gespeichert. Einfache Bearbeitungskontrollen werden automatisch durchgeführt und eventuelle Fehlengaben umgehend zur Korrektur wiedergegeben. Andere Rückfragen zu den Daten werden zur Datenkontrolle (*Monitoring*) weitergeleitet und mit dem Studienleiter des jeweiligen Zentrums geklärt.

10.2 Datenkontrolle

Die an einem Zentrum erhobenen Daten werden von einem Repräsentanten des Studienleiters oder einer CRO (FGK) überprüft. Die Zeitpunkte der Überprüfung werden mit dem Studienleiter des jeweiligen Zentrums abgesprochen.

Überprüft wird, ob die Daten im elektronischen Datenblatt mit denen in den Patientenakten oder anderen Dokumenten (z.B. Laborberichte) übereinstimmen; ob das Protokoll eingehalten und den Richtlinien des *Good Clinical Practice* entsprochen wurde; und ob die Daten korrekt, lesbar, in sich konsistent und vollständig sind. Jede Information im elektronischen Datenblatt muss in den Patientenakten belegt sein.

Unter der Voraussetzung, dass das Recht des Patienten auf vertrauliche Behandlung seiner Daten nicht beeinträchtigt wird, ist dem zur Datenkontrolle bestellten Repräsentanten des Studienleiters oder einer CRO (FGK) Einblick in alle Studienunterlagen zu gewähren. Die Datenkontrolle ist anhand der für das jeweilige Zentrum geltenden Vorschriften durchzuführen.

Der Studienleiter des jeweiligen Zentrums verpflichtet sich, mit dem zur Datenkontrolle bestellten Repräsentanten des Studienleiters oder einer CRO (FGK) zu kooperieren und mögliche Probleme zu beheben, die während eines Kontrollbesuchs festgestellt werden.

11. Schwerwiegende klinische Ereignisse (SE)

Schwerwiegende klinische Ereignisse müssen innerhalb von 24 Stunden dem Studienleiter gemeldet werden. Zusätzlich müssen schwerwiegende klinische Ereignisse nicht nach §3 Abs. 5 der Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Bonn gemeldet werden, da es sich bei dieser Studie um ein Projekt auf der Grundlage des §23b des Medizinproduktegesetzes handelt. Es müssen produktbezogene schwerwiegende klinische Ereignisse der zuständigen Ethikkommission vom jeweiligen Studienzentrum gemeldet werden.

Definition von schwerwiegenden klinischen Ereignissen

Als schwerwiegendes klinisches Ereignis wird jedes medizinisches Ereignis welches den Tod zur Folge hat, lebensbedrohlich ist, einen Krankenhausaufenthalt nach sich zieht, oder zu einer bleibenden Behinderung führt, bezeichnet. Schwerwiegende klinische Ereignisse sind:

1. Tod.
2. Gefäßverletzung während der Intervention, welche eine chirurgische Intervention erfordert.
3. Amputation der behandelten Extremität.
4. Akute arterielle Thrombose (innerhalb der ersten 24 Stunden):
 - Angiographisch/sonographisch dokumentierter thrombotischer Verschluss im Gefäß oder hervorgerufen durch die Intervention
 - und/oder klinische Symptome, die für einen akuten thrombotischen Verschluss des behandelten Gefäßes typisch sind.
5. Subakute arterielle Thrombose (> 24 Stunden bis 30 Tage):
 - Angiographisch/sonographisch dokumentierter thrombotischer Verschluss im Gefäß oder hervorgerufen durch die Intervention
 - und/oder klinische Symptome, die für einen akuten thrombotischen Verschluss des behandelten Gefäßes typisch sind.
6. Blutungskomplikationen:
 - Jede Blutung mit einem Hämoglobinabfall > 3g/dl;
 - Alle Blutungen, die eine Bluttransfusion erforderlich machen oder eine chirurgische Intervention nach sich ziehen.
7. Akuter Myokardinfarkt
 - Ein akuter Myokardinfarkt liegt dann vor, wenn zwei der folgenden drei Voraussetzungen erfüllt sind: klinische Symptomatik, infarkttypische EKG-Veränderungen oder Anstieg der myokardspezifischen Enzyme (wenn CK über das zweifache der Norm erhöht ist oder CK/MB entsprechend erhöht ist, oder wenn das Troponin signifikant (> 0,2 ng/dl) erhöht ist).

12. Risiko-Nutzen-Analyse

Diese Studie wird mit normalen zugelassen Produkten durchgeführt. Aus diesem Grunde ist die Risiko-Nutzen-Analyse identisch zu der einer endovaskulären Routinebehandlung.

13. Vereinbarung mit dem Studienleiter

Ich habe das Protokoll gelesen und werde die Studie in Übereinstimmung mit dem Protokoll und den internationalen Richtlinien für klinische Studien (GCP) durchführen.

Verantwortlicher Leiter der Studie in der Klinik

Name

Datum

Unterschrift

14. Literatur

1. Mousa AY, Beauford RB, Flores L, Faries PL, Patel P, Fogler R. Endovascular treatment of iliac occlusive disease: review and update. *Vascular*. 2007 Jan-Feb;15(1):5-11.
2. TASC Working Group. Recommendation 37. *J Vasc Surg* 31; Number 1, Part 2: S116
3. Timaran CH, Prault TL, Stevens SL, Freeman MB, Goldman MH. Iliac artery stenting versus surgical reconstruction for TASC (TransAtlantic Inter-Society Consensus) type B and type C iliac lesions. *J Vasc Surg*. 2003 Aug;38(2):272-8.
4. Lammer J, Dake MD, Bleyn J, Katzen BT, Cejna M, Piquet P, Becker GJ, Settlage RA. Peripheral arterial obstruction: prospective study of treatment with a transluminally placed self-expanding stent-graft. International Trial Study Group. *Radiology*. 2000 Oct;217(1):95-104.