

DIE RESPECT-STUDIE

Merkblatt

ÜBERBLICK

Mit der RESPECT-Studie (Randomized Evaluation of recurrent Stroke comparing PFO closure to Established Current standard of care Treatment) sollte die Überlegenheit des AMPLATZER™ PFO-Systems zur Behandlung kryptogener Schlaganfälle im Vergleich zur heute üblichen medikamentösen Behandlung untersucht werden. Die Minderung des klinischen Risikos wurde in der Gesamtheit aller Analysen beobachtet und rangierte zwischen 46,6 und 72,7 Prozent.

AMPLATZER™ PFO OKKLUDER

Das in dieser Studie verwendete Produkt, der AMPLATZER PFO Okkluder, besteht aus zwei Scheiben, die aus einem Nitinolgerüst bzw. aus Polyestergewebe bestehen. Der Okkluder wird in das PFO eingesetzt, um den Durchgang zwischen dem linken und rechten Vorhof (d. h. den oberen Herzkammern) zu schließen. Dadurch kann das System verhindern, dass ein Blutgerinnsel vom rechten in den linken Vorhof wandert, von dort aus das Hirn erreicht und dort möglicherweise einen Schlaganfall verursacht.



Die Sicherheit eines solchen PFO-Verschlusses wurde im Verlauf der Studie eindrucksvoll gezeigt. Beim Vergleich der Gerätebehandlung mit einer medikamentösen Behandlung wurden keine Unterschiede in Bezug auf die Inzidenz von Vorhofflimmern, transitorischen ischämischen Attacken, starken Blutungen, Lungenembolien oder kardialen Thromben festgestellt. Darüber hinaus war an der Vorrichtung keine Embolisation oder Thrombenbildung feststellbar; auch gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Inzidenz schwerer, durch das Gerät, das Verfahren oder die Studie bedingten Komplikationen.

AUFBAU DER STUDIE

Bei der RESPECT-Studie handelte es sich um eine prospektive, randomisierte, ereignisgesteuerte, multizentrische Untersuchung zur Bestimmung der wirksamsten Präventivbehandlung von Patienten mit kryptogenem Schlaganfall. In die 2003 angelaufene Studie wurden 980 Patienten aus 69 medizinischen Zentren in den USA und Kanada aufgenommen. Alle in die Studie aufgenommenen Patienten hatten einen Schlaganfall erlitten, der vor Studienbeginn durch Magnetresonanztomographie (MRT) bestätigt und als kryptogen eingestuft worden war. Das Durchschnittsalter der an dieser Studie teilnehmenden Patienten betrug 46 Jahre.

Die Studienteilnehmer wurden nach dem Zufallsprinzip auf zwei Gruppen verteilt. Die eine Gruppe sollte den AMPLATZER PFO Okkluder in Verbindung mit dem medikamentösen Behandlungsstandard erhalten.* Die andere Gruppe sollte ausschließlich den medikamentösen Behandlungsstandard in Form von gerinnungshemmenden Arzneimitteln erhalten. Die Patienten erschienen nach einem Monat, sechs Monaten, 12 Monaten, 18 Monaten, 24 Monaten und danach jährlich zur Nachuntersuchung. Da es sich um eine ereignisgesteuerte Studie handelte, wurde die Aufnahme neuer Patienten bei Erreichen von 25 primären Komplikationen (Schlaganfall und Gesamtmortalität) beendet.

ENDPUNKTE DER STUDIE

Primärer Endpunkt der klinischen RESPECT-Studie war eine kombinierte Rekurrenz von nicht tödlichem Schlaganfall, Tod nach Randomisierung oder tödlichem ischämischem Schlaganfall. Sekundäre Endpunkte der Studie: kompletter Verschluss des PFO, nachgewiesen durch transösophageales Echokardiogramm (TEE) bei der Nachkontrolle nach sechs Monaten, Ausbleiben eines rekurrenten symptomatischen, kryptogenen, nicht tödlichen Schlaganfalls oder eines kardiovaskulär bedingten Todes, oder Ausbleiben einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA).

Nach Aufnahme eines Datenbestands von über 2500 Patientenjahren und nach Ablauf einer Nachkontrolldauer von ungefähr acht Jahren gab St. Jude Medical im Dezember 2011 den Aufnahmestopp bekannt. Die Nachkontrolle der in die Studie aufgenommenen Patienten wird bis zu einer zulassungsrechtlichen Entscheidung durch die U.S. Food and

St. Jude Medical GmbH
Helfmann-Park 7
65760 Eschborn

www.sjm.de

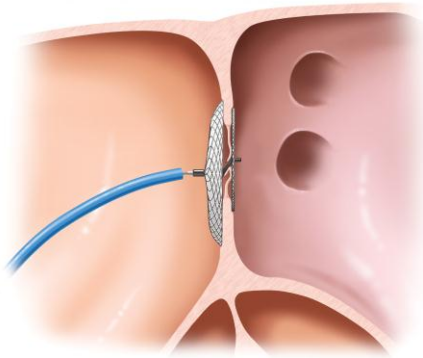
Ansprechpartner

Astrid Tinnemans
Tel.: 06196-7711 142
atinnemans@sjm.com

Drug Administration (FDA) fortgesetzt, so dass für diese Patientenpopulation eine fortlaufende Nachkontrolle in erheblichem Umfang bis auf weiteres gewährleistet bleibt.

ERGEBNISSE

Vergleicht man die Ergebnisse der Gruppe, die das Gerät erhalten hatte, mit denen der nicht mit dem Gerät behandelten Gruppe, so zeigt die Evidenz in ihrer Gesamtheit überzeugende klinische Vorteile des PFO-Verschlusses gegenüber der medikamentösen Behandlung. Man darf also dem Zulassungsverfahren in den USA weiterhin mit Optimismus entgegen sehen.



Wichtig ist auch die Feststellung, dass es in Verbindung mit der kleinen Anzahl (25) klinischer Ereignisse, die in einem Zeitraum von mehr als acht Jahren bei nahezu 1000 randomisierten Patienten festgestellt wurden, erhebliche logistische und statistische Herausforderungen gibt. Während unstrittig ist, dass eine Primäranalyse nach dem Intent-to-Treat-Prinzip bei großen randomisierten Studien generell als die bevorzugte Methode angesehen wird, gilt es zu beachten, dass unter diesen sehr schwierigen Bedingungen

in der RESPECT-Studie ein starker Trend (Rückgang der Schlaganfälle um 50,8%) zugunsten eines Verschlusses mit dem Gerät ($p = 0,089$) festgestellt werden konnte. Wird die Analyse auf Grundlage der Protokollkonformität (Per-Protocol-Analyse) oder der tatsächlich erhaltenen Behandlung (As-Treated-Analyse) durchgeführt, so zeigt sich sowohl aus klinischer als auch statistischer Sicht die Überlegenheit des PFO-Verschlusses im Vergleich zur medikamentösen Behandlung. Drei der neun Schlaganfälle im Geräte-Zweig traten bei Patienten auf, die für eine Behandlung randomisiert worden waren, das Gerät aber nicht erhalten hatten.

Die Daten der Patienten, die das Gerät tatsächlich erhalten hatten, lassen einen dramatischen Rückgang bei Schlaganfällen erkennen.

- Die RESPECT-Studie liefert klinische Evidenz einer Risikominderung bei der Prävention rekurrenter kryptogener Schlaganfälle bei ausgewählten Patienten mit anamnestisch bekanntem kryptogenem Schlaganfall und PFO. Die Ergebnisse sprechen für klinische Vorteile eines Verschlusses mit dem AMPLATZER PFO Okkluder gegenüber einer ausschließlich medikamentösen Behandlung.
- Beim PFO-Verschluss mit dem AMPLATZER PFO Okkluder besteht ein sehr geringes Risiko geräte- oder verfahrensbedingter Komplikationen.
- Die Ergebnisse der RESPECT-Studie sind sehr wichtig für die Behandlung von Patienten mit anamnestisch bekanntem kryptogenem Schlaganfall und PFO, von denen viele im jungen bis mittleren Lebensalter sind.

POTOKOLLSPEZIFISCHE ANALYSEN

Intent-to-Treat: Rohzählung

- Die Patienten wurden in dem Zweig gezählt, in den sie randomisiert wurden, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Bei dieser Analyse wird von einer in beiden Zweigen gleichbleibenden Studienpopulation ausgegangen. Da sich jedoch bei diesen Populationen signifikant unterschiedliche Ausfallraten zeigten, ist diese Analyse ungültig.
- Ergebnisse: 46,6% Risikominderung zugunsten des Geräts ($p = 0,131$)

Intent-to-Treat: Kaplan-Meier

- Bei dieser Analyse werden ausfallbedingte Unterschiede zwischen den Studienzweigen ausgeglichen, um die beiden Ergebnisse besser gegen die Zeit miteinander vergleichen zu können. Die Patienten wurden in Bezug auf den Zweig analysiert, in den sie randomisiert wurden, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung.
- Ergebnisse: 50,8% Risikominderung zugunsten des Geräts ($p = 0,089$)

St. Jude Medical GmbH
Helfmann-Park 7
65760 Eschborn

www.sjm.de

Ansprechpartner

Astrid Tinnemans
Tel.: 06196-7711 142
atinnemans@sjm.com

Per-Protocol: Kaplan-Meier

- Patienten wurden in Bezug auf die Frage analysiert, ob sie die gemäß ihrer Randomisierung vorgesehene Studienbehandlung erhalten haben und ob andere Studienkriterien erfüllt waren, z. B. Aufnahme-/Ausschlusskriterien, Einhaltung des Arzneimittelregimes bei medikamentöser Behandlung usw.
- Ergebnisse: 63,4% Risikominderung zugunsten des Geräts ($p = 0,034$)

As-Treated: Kaplan-Meier

- Patienten wurden gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung (Gerät oder ausschließlich medikamentöse Therapie) analysiert.
- Ergebnisse: 72,7% Risikominderung zugunsten des Geräts ($p = 0,007$)

** Patienten, die das Gerät erhielten, wurden nach der Implantation mit gerinnungshemmenden Arzneimitteln behandelt. Die Patienten erhielten im ersten Monat nach der Implantation einen Thrombozytenaggregationshemmer und in den ersten sechs Monaten nach der Implantation Aspirin. Nach diesem Zeitraum lag eine mögliche Fortsetzung der medikamentösen Therapie oder ihre vollständige Absetzung im Ermessen des behandelnden Arztes.*

St. Jude Medical GmbH
Helfmann-Park 7
65760 Eschborn

www.sjm.de

Ansprechpartner

Astrid Tinnemans
Tel.: 06196-7711 142
atinnemans@sjm.com



ST. JUDE MEDICAL
MORE CONTROL. LESS RISK.