

# **SPACE 2**

**Stent-geschützte Angioplastie  
asymptomatischer Carotisstenosen  
vs. Endarteriektomie  
Eine dreiarmlige klinische Studie**



## **Deutsche Kurz-Version des Protokolls**

**Anmerkung:** Dieses Manuskript fasst das Studienprotokoll der SPACE2-Studie (Version 10.10.2008) zusammen. Es dient ausschließlich der Information über die wesentlichen Studiencharakteristika. Zur Behandlung von Patienten innerhalb der Studie ist die Kenntnis der englischsprachigen Langfassung unabdingbar!

## INHALT

Inhalt	2
1 Einleitung	3
1.1 Hintergrund	3
2 Studienziele und Endpunkte	3
2.1 Hauptziel	3
2.2 Sicherheitsendpunkt	4
2.3 Primärer Effektivitätspunkt	4
2.4 Sekundäre Endpunkte	4
2.5 Tertiäre Endpunkte	4
3 Studiendesign	4
4 Patientenauswahl	4
4.1 Einschluss-Kriterien	4
4.2 Ausschluss-Kriterien	5
5 Studienprozeduren	5
5.1 Studientermine	5
5.2 Screening und Randomisierung	6
5.2.1 <i>Risikofaktor-Screening</i>	6
5.2.2 <i>Neurologische Untersuchung</i>	6
5.2.3 <i>Medikation</i>	7
5.2.4 <i>Ultraschalluntersuchung</i>	7
5.3 Behandlung	7
5.3.1 <i>Optimale medikamentöse Behandlung</i>	7
5.3.2 <i>Carotis-Endarteriektomie</i>	7
5.3.3 <i>Carotis-Stenting</i>	7
5.4 Nachuntersuchung	7
6 Unerwünschte Ereignisse	7
7 Datenmanagement	8
8 Statistik	8
8.1 Fallzahlberechnung	8
8.2 Analyisierte Studienpopulationen	8
8.3 Statistische Methoden	8
9 Studienzentren	9
10 Studienleitung	9
11 Ethische und rechtliche Aspekte	10

## **1 EINLEITUNG**

### **1.1 Hintergrund**

Die Behandlung von Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose wird nach wie vor unterschiedlich gehandhabt. Die Überlegenheit der Carotisendarteriektomie (CEA) im Vergleich zur medikamentösen Therapie bei Patienten mit symptomatischer Stenose ist etabliert, falls die Operation mit einem Risiko unter 6% erfolgt. Der Vorteil der CEA für asymptomatische Patienten ist weniger gut gesichert. Es gibt eine geringe Überlegenheit der Operation in Ergänzung zu einer medikamentösen Therapie, falls sie mit einem Risiko unter 3% durchgeführt wird. In der letzten Dekade wurde als Alternative die stentgeschützte Angioplastie der A. carotis (CAS) stetig weiterentwickelt und wird zwischenzeitlich trotz fehlender überzeugender Evidenz tausendfach angewandt. In den letzten Jahren wurden zudem wesentliche Fortschritte bei der medikamentösen Primärprävention zerebro- und kardiovaskulärer Erkrankungen erzielt. Vor allem die Behandlung der arteriellen Hypertonie mit ACE-Hemmern oder Sartanen in Verbindung mit Diuretika und die Anwendung von Statinen reduziert das zerebro- und kardiovaskuläre Risiko. Die großen randomisierten Studien zur CEA bei asymptomatischen Patienten wurden jedoch vor mehr als 10 Jahren durchgeführt; die Patienten dieser Studien wurden also zumeist nicht nach heute gültigen Präventionsstandards behandelt. Daher erscheint es sinnvoll und notwendig, die aktuelle konservative Prävention mit den invasiven Therapieverfahren im Rahmen einer ausreichend dimensionierten, randomisierten Studie zu vergleichen.

## **2 STUDIENZIELE UND ENDPUNKTE**

### **2.1 Hauptziel**

Vergleich einer modernen an aktuellen Leitlinien orientierten medikamentösen Behandlung inkl. Lebensgewohnheitsmodifikation mit CAS und CEA bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose. Auch die Patienten der CAS und CEA-Gruppen werden mit einer optimalen medikamentösen Therapie behandelt.

Hierfür wurde eine dreiarmlige Studie mit einem hierarchischen Design entwickelt. In der ersten Stufe wird die Überlegenheit von CAS und CEA im Vergleich zur konservativen

Therapie evaluiert. Falls die Überlegenheit beider Verfahren demonstriert werden kann, erfolgt ein Nicht-Unterlegenheitsvergleich zwischen CAS und CEA.

## **2.2 Sicherheitsendpunkt**

Rate jedweder Schlaganfälle (ischämisch oder hämorrhagisch) und Todesfälle jedweder Ursache innerhalb von 30 Tagen.

## **2.3 Primärer Effektivitätspunkt**

Kumulative Rate jedweder Schlaganfälle (ischämisch oder hämorrhagisch) und Todesfälle jedweder Ursache innerhalb von 30 Tagen plus ipsilaterale Schlaganfälle innerhalb von 5 Jahren Nachbeobachtungszeit.

## **2.4 Sekundäre Endpunkte**

Einzelne Bestandteile des gemeinsamen Endpunkts, kardiale Ereignisse, schwerwiegende Schlaganfälle, jedwede Schlaganfälle in der langfristigen Beobachtung bis 5 Jahre, vaskuläre Todesfälle, technisches Versagen, Restenosen.

## **2.5 Tertiäre Endpunkte**

Oben genannte Endpunktereignisse nach einem bzw. drei Jahren.

# **3 STUDIENDESIGN**

Randomisiert, kontrolliert, offen, multizentrisch, drei Parallel-Gruppen (optimale medizinische Behandlung (OMT), CEA, CAS).

# **4 PATIENTENAUSWAHL**

## **4.1 Einschluss-Kriterien**

- Männer und Frauen zwischen 50 und 85 Jahren
- Carotisstenose von wenigstens 70% nach Ultraschallkriterien
- Keine Schlaganfallsymptome durch die Stenose in den letzten 180 Tagen
- Stenose mit CEA und CAS behandelbar
- Möglichkeit zur 5-jährigen Nachbeobachtung
- Persönliche Einwilligung des Patienten

## 4.2 Ausschluss-Kriterien

- Nicht-arteriosklerotische Stenose
- Radiogene Stenose
- Vorgegangene CEA oder CAS der zu behandelnden Carotis
- Höhergradige Tandem-Stenose
- Intrakranielle Blutung in den letzten 90 Tagen
- Bekanntes intrakranielles Angiom oder Aneurysma
- Schwerwiegende Behinderung (modifizierte Rankin-Score >1)
- Kontraindikation für Heparin, Aspirin, Clopidogrel oder Kontrastmittel
- Indikation für eine orale Antikoagulation mit Marcumar®
- Lebenserwartung unter 5 Jahren
- Kürzliche Diagnose eines malignen Tumors
- Größerer operativer Eingriff in den nächsten 8 Wochen geplant

## 5 STUDIENPROZEDUREN

### 5.1 Studientermine

- Screening
- Randomisierung (kann am gleichen Tag wie das Screening erfolgen, muss innerhalb von 14 Tagen nach dem Screening erfolgen)
- Behandlung [=Tag 0] (wenn zu CAS oder CEA randomisiert, innerhalb von 28 Tagen nach Randomisierung)
- Tag 1  $\pm$  0 nach Behandlung (wenn zu CAS oder CEA randomisiert)
- 30  $\pm$  3 Tage nach Randomisierung (wenn zu BMT randomisiert) resp. nach Behandlung (wenn zu CAS oder CEA randomisiert)
- 6 Monate  $\pm$  7 Tage nach Randomisierung
- 1 Jahr  $\pm$  14 Tage nach Randomisierung
- 2 Jahre  $\pm$  14 Tage nach Randomisierung
- 3 Jahre  $\pm$  28 Tage nach Randomisierung
- 4 Jahre  $\pm$  28 Tage nach Randomisierung
- 5 Jahre  $\pm$  28 Tage nach Randomisierung

	Screening	Randomization	CAS/CEA	D1 <sup>b</sup>	D30 ± 3 d	M6 ± 14 d	J1 ± 14 d	J2 ± 14 d	J3 ± 28 d	J4 ± 28 d	J5 ± 28 d
Einwilligung	X	X									
Ultraschall	X			X	X	X	X	X	X	X	X
EKG	X			X							
Risikofaktor-Screening	X			X	X	X	X	X	X	X	X
Modified Rankin Score	X			a	a	a	a	a	a	a	a
NIH Stroke Scale	X			a	a	a	a	a	a	a	a
Co-medication	X			X	X	X	X	X	X	X	X
Ereignis-Screening:	X			X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse Events			X	X	X	X	X	X	X	X	X

a: nur falls ein Outcome-Event; b: nur wenn zu CEA oder CAS randomisiert

## 5.2 Screening und Randomisierung

Randomisierung zwischen OMT, CEA und CAS kann erst erfolgen, wenn der Patient und alle beteiligten Disziplinen zugestimmt und der Patient vom Studien-Neurologen untersucht wurde. Eine Stratifizierung wird anhand einer Altersgrenze von 75 Jahren erfolgen. Die Randomisierung erfolgt Internet-basiert durch das Datenzentrum in München. Die Behandlung muss innerhalb von 4 Wochen nach Randomisierung erfolgen.

### 5.2.1 Risikofaktor-Screening

- Blutdruck
- Nüchtern-Blutzucker und HbA1c
- Nüchtern Cholesterin inkl. LDL and HDL, und Triglyceride
- Peripherer Pulsstatus
- Rauchgewohnheiten
- Körpergewicht, Körpergröße, Hüft-Tailen-Ratio
- Erfassung der körperlichen Aktivität

### 5.2.2 Neurologische Untersuchung

Modified Rankin Score (mRS) und NIH-Stroke Skala (NIHSS). Alle Neurologen müssen ein NIHSS Zertifikat (<http://asa.trainingcampus.net/uas/modules/trees/windex.aspx>) nachweisen.

### **5.2.3 Medikation**

Relevante Medikation (z.B. antithrombotische Medikation, Antihypertensiva, Fettsenker) werden mit Name, Dosis, Applikationsweg erfasst. Bei Outcome-Events werden alle Medikamente erfasst.

### **5.2.4 Ultraschalluntersuchung**

Die Ultraschalluntersuchung muss eine extrakranielle Duplexsonografie und eine intrakranielle Untersuchung umfassen und von einem zertifizierten Untersucher durchgeführt werden. Genaueres regelt ein Protokollanhang.

## **5.3 Behandlung**

### **5.3.1 Optimale medikamentöse Behandlung**

Standards für die OMT regelt ein Protokollanhang. Alle Patienten – auch die für CEA oder CAS randomisierten Patienten – sollen für die gesamte Studiendauer nach den dort festgelegten Empfehlungen behandelt werden.

### **5.3.2 Carotis-Endarteriektomie**

Standards für die CEA regelt ein Protokollanhang

### **5.3.3 Carotis-Stenting**

Standards für die CAS regelt ein Protokollanhang

## **5.4 Nachuntersuchung**

Die Studiendauer pro Patient beträgt 5 Jahre vom Zeitpunkt der Randomisierung an gerechnet. Jede Visite umfasst Ereignisscreening, Risikofaktorenscreening und eine Ultraschalluntersuchung. Die 30-Tages-Visite erfolgt bei den Patienten der OMT-Gruppe, um den Erfolg der empfohlenen Maßnahmen der Risikofaktorenmodifikation zu überprüfen.

## **6 UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE**

Unerwünschte Ereignisse werden im CRF dokumentiert. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder Endpunktereignisse müssen dem Datenzentrum innerhalb von 24 Stunden nach Kenntnisnahme gemeldet werden. Alle Endpunktereignisse werden von dem Endpunkt-Evaluationskomitee adjudiziert.

## 7 DATENMANAGEMENT

Alle studienrelevanten Daten werden in den Patientenunterlagen und einem elektronischen CRF dokumentiert.

## 8 STATISTIK

### 8.1 Fallzahlberechnung

Insgesamt sollen in die SPACE2-Studie 3.640 Patienten aufgenommen werden. Davon je 1.550 in den CEA- und CAS-Arm und 540 in den OMT-Arm. Diese Fallzahlab-schätzung basiert auf einer erwarteten Ereignisrate von 6,4% in 5 Jahren für CEA und CAS und 11,8% für OMT und berücksichtigt eine 3% Cross-Over-Rate und multiples Testen.

### 8.2 Analyisierte Studienpopulationen

Die primäre Analyse erfolgt mit der intention-to-treat (ITT) Population. Außerdem wird eine per-Protokoll (PP) Analyse durchgeführt. Die PP-Gruppe enthält alle Studienpatienten ohne schwerwiegende Protokollverletzungen (Verletzung der Ein- und/oder Ausschlusskriterien, Behandlung (CAS oder CEA) nicht beendet, Behandlung (CAS oder CEA) erfolgte durch nicht-zertifiziertes Personal, Endpunktereignis vor der Behandlung). Bei Problemen bei der Zuordnung entscheidet das Endpunkt Evaluations Komitee.

### 8.3 Statistische Methoden

Die exakte biometrische Analyse wird in einem Analyseplan beschrieben werden.

**Sicherheit:** Das einseitige 97,5% Konfidenzintervall der Differenz der Ereignisrate CAS – CEA wird berechnet. Die Nicht-Unterlegenheit gilt als erfüllt, wenn die obere Grenze dieses Intervalls unter 1,5% beträgt.

**Effektivität:** Um den Typ1-Fehler bei einem 5%-Niveau zu kontrollieren wird eine hierarchische Testanordnung verwendet. Der erst Schritt umfasst zwei einzelne Tests der Ereignisratendifferenz auf einem 2,5% Signifikanzniveau. Nur wenn beide Tests signifikant sind, wird der zweite Testschritt durchgeführt. Dieser besteht aus einem Nicht-Unterlegenheitstest zum Vergleich von CEA und CA. Das einseitige 97,5%-Konfidenzintervall der Differenz der Ereignisrate CAS – CEA wird berechnet. Falls die obere Grenze unter 2,5% beträgt, gilt die Nicht-Unterlegenheit als belegt.

Im Falle fehlender Nachuntersuchungen werden die Ereignisraten und ihre Standardabweichung mittels Kaplan-Meier-Methoden berechnet.

## 9 STUDIENZENTREN

Jedes Studienzentrum muss aus mindestens einem Neurologen, einem Gefäßchirurgen und einem Interventionalisten bestehen. Falls eine dieser Disziplinen fehlt, kann durch Kooperation mit anderen Abteilungen ein Studienzentrum gebildet werden. Alle Teile des Studienzentrums müssen vor Studienbeginn durch die entsprechenden Qualitäts-Komitees zertifiziert werden. Die Qualifikierungskriterien werden in Protokollanhängen durch die Qualitäts-Komitees definiert. Jeder Neurologe muss seine Ultraschallexpertise belegen und ein NIHSS Zertifikat nachweisen. Gefäßchirurgen und Interventionalisten müssen wenigstens 40 konsekutive Prozeduren aus den letzten beiden Jahren mit Angaben zu Mortalität und Morbidität belegen. Der lokale Principal Investigator muss diese Angaben bestätigen.

Steering oder Executive-Komitee können auf Empfehlung des Sicherheits-Komitees oder der Monitoring-Institution einzelne Behandler oder ganze Zentren von der weiteren Studienteilnahme ausschließen.

## 10 STUDIENLEITUNG

*Leiter der Klinischen Prüfung:* Prof. Dr.Dr.h.c. W. Hacke (Heidelberg)

*Co-Investigator:* Prof. Dr. H.H. Eckstein (München), Prof. Dr. O. Jansen (Kiel)

*Studienstatistiker:* Prof. Dr. U. Mansmann (München), Prof. Dr. Berger (Hamburg)

*Executive-Komitee:* Prof. Dr. W. Hacke, Prof. Dr. H.H. Eckstein, Prof. Dr. G. Fraedrich (Innsbruck), Prof. Dr. O. Jansen, Prof. Dr. H. Mudra (München), Prof. Dr. U. Mansmann

*Steering-Komitee:* Prof. Dr. D. Böckler (Heidelberg), Prof. Dr. M. Böhm (Homburg), Prof. Dr. H. Brückmann (München), Prof. Dr. E.S. Debus (Hamburg), PD Dr. J. Fiehler (Hamburg), Prof. Dr. M. Hennerici (Mannheim), Prof. Dr. W. Lang (Erlangen), Prof. Dr. K. Mathias (Dortmund), Prof. Dr. E.B. Ringelstein (Münster), PD Dr. P.A. Ringleb (Heidelberg), PD Dr. J Schmidli (Bern), PD Dr. R. Stingele (Kiel), PD Dr. R. Zahn (Ludwigshafen)

*Data-Safety-Komitee:* Prof. Dr. J. Allenberg (Heidelberg), Prof. Dr. J. Berger, Prof. Dr. P. Marx (Berlin), Prof. Dr. R. Simon (Kiel), Prof. Dr. H. Zeumer (Hamburg), Prof. Dr. P. Rothwell (Oxford)

*Endpunkt-Evaluations-Komitee:* Prof. Dr. M. Böhm, Prof. Dr. H. Brückmann, Prof. Dr. H.H. Eckstein, PD Dr. P. Ringleb (Heidelberg), PD Dr. R. Stingele

*Qualitäts-Komitee CEA:* Prof. Dr. H.H. Eckstein (Vorsitzender), Prof. Dr. E. Debus (Hamburg), Dr. A. Florek (Dresden), Prof. Dr. M. Jacobs (Aachen), Prof. Dr. Th. Schmitz-Rixen (Frankfurt), Prof. Dr. G. Torsello (Münster)

*Qualitäts-Komitee CAS:* Prof. Dr. H. Brückmann (Vorsitzender), Prof. Dr. J. Brachmann (Coburg), Prof. Dr. M. Hartmann (Heidelberg), Prof. Dr. H. Mudra

*Qualitäts-Komitee OMT:* Prof. Dr. M. Böhm (Vorsitzender), Prof. Dr. J. Berkefeld (Frankfurt), Prof. Dr. H.C. Diener (Essen), Prof. Dr. G. Ertl (Würzburg), Prof. Dr. M. Hennerici

*Qualitäts-Komitee Neurologie:* PD Dr. R. Stingele (Vorsitzender), Prof. Dr. W. Lang (Wien), Prof. Dr. W. Lang (Erlangen), Prof. Dr. H. Mattle (Bern), Prof. Dr. St. Meairs (Mannheim), Prof. Dr. K. Niederkorn (Graz), PD Dr. P. Ringleb

*Studien-Statistiker:* Prof. Dr. U. Mansmann, Prof. Dr. J. Berger (Safety-Komitee)

*Daten-Zentrum:* Institut für medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (München)

*Monitoring-Institution:* KKS Heidelberg

## 11 ETHISCHE UND RECHTLICHE ASPEKTE

Diese Studie wird nach den Regeln der Good Clinical Practice (GCP) und den ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Studie wurde bei <http://www.controlled-trials.com> unter der Registrierungsnummer ISRCTN 78592017 registriert.

Alle im Rahmen der Studie erhobenen Daten werden gemäß dem Bundesdatenschutzgesetz behandelt

Vor Beginn der Studie muss ein zentrales Ethikvotum des koordinierenden Zentrums Heidelberg und der für das lokale Studienzentrum zuständigen Ethikkommission vorliegen. Außerdem wird eine vertragliche Vereinbarung zwischen der Studienleitung und den Studienzentren über die Durchführung der Studie geschlossen.