

De Rotterdam Studie naar Antitrombotische Therapie bij Vaatchirurgische Patienten

Gepubliceerd: 29-03-2016 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Het onderzoeksdoel is te kijken in welke mate bovenstaande gegevens te extrapoleren zijn naar vaatpatiënten. Vaatpatiënten hebben in het eerste jaar een 15-20% risico op overlijden. Patiënten die een myocardinfarct hebben doorgemaakt 'slechts...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Bloedvaten therapeutische verrichtingen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46172

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RAVE Studie

Aandoening

- Bloedvaten therapeutische verrichtingen
- Embolieën en trombose

Synoniemen aandoening

vaatverkalking en trombose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Stichting Lijf en Leven

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cardiale complicaties, Clopidogrel, Troponine, Vaatchirurgie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bij vaatchirurgische patiënten met een preoperative asymptomatische troponine stijging VOOR én NA de operatie wordt gekeken naar;

Primaire uitkomsten:

De effectiviteit van clopidogrel, vergeleken met placebo, bovenop standaard behandeling met aspirine op het voorkomen van;

A. het samengestelde eindpunt MACE, gedefiniëerd als;

- cardiovasculaire dood
- non-fataal myocard infarct
- beroerte
- ernstige ischemie in de perifere of coronaire circulatie leidende tot interventie

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomsten:

B. Individuele componenten van MACE.

C. Bloedingscomplicaties, gedefinieerd als levensbedreigend, matig en gering.

Tertiaire uitkomsten:

Bij vaatchirurgische patiënten met een asymptomatische troponine stijging VOOR de operatie wordt gekeken naar;

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Afgelopen jaren zijn er diverse onderzoeken geweest naar de effectiviteit en veiligheid van dubbele antistollingstherapie, in vergelijking met aspirine monotherapie, ter preventie van cardiovasculaire complicaties na niet-cardiale chirurgie.

De CURE studie heeft aangetoond dat bij patiënten met myocard schade, zonder dat er sprake is van een myocard infarct, toevoeging van clopidogrel aan aspirine, een verbetering geeft van de eerstejaarsoverleving. De incidentie van het primaire eindpunt MACE (gedefinieerd als cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct of beroerte) daalde significant van 11.4 naar 9.3%. De onderzoekspopulatie van deze studie betrof alle patiënten die niet-cardiale chirurgie ondergingen. De CHARISMA trial volgde op dit onderzoek, met als verschil dat de te onderzoeken patiënten die niet-cardiale chirurgie ondergingen, geselecteerd werden op het hebben van meerdere atherosclerotische risicofactoren. De resultaten laten ook een daling in hetzelfde primaire eindpunt zien, van 7.3 naar 6.8 %, echter was dit niet significant. Er werd een toegevoegde waarde voor dubbele antistolling gezien bij patiënten met bewezen cardiovasculair lijden. Het verhoogde bloedingsrisico was net name bij hen die alleen risicofactoren hadden. Een meta-analyse van Bowry et al uit 2008 toonde het gunstige effect aan van dubbele antistolling op de samengestelde uitkomst dood, nieuw myocardinfarct en beroerte met een odds ratio reduction van 15% bij patiënten met een acuut coronair syndroom, en 34% bij patiënten die een percutane coronaire interventie ondergingen. Er was ook een significante reductie van de kans op fatale en non-fatale myocardinfarcten. Als tegenhanger is dubbele antistolling ook geassocieerd met een significant verhoogd risico op een grote bloeding bij gebruik langer dan 30 dagen (odds ratio 1,80) ten opzichte van aspirine alleen. Dit resulteert in een absolute risico verhoging op een grote bloeding van 1,5%, bij een baseline risk op bloeding van 1.9% (bij 13 maanden gebruik) bij aspirine monotherapie. Een daaropvolgende meta-analyse van Zhou et al uit 2012 toonde ook positieve effecten met dubbele antistolling op de primaire eindpunten, evenals een verhoogd bloedingsrisico. Uit onderzoek van Gualandro et al in 2012 blijkt dat onder 480 patiënten met perioperatief acuut coronair syndroom, 50% ruptuur van een coronaire plaque heeft ondergaan, tekenend voor een type 1 myocard infarct. Jarenlang is gedacht dat patiënten perioperatief een acuut coronair syndroom kregen ten gevolge van een type 2 myocard infarct. Deze kentering, gecombineerd met toenemende kennis over stress geïnduceerde plaque inflammatie die leidt tot instabiliteit en thrombus

vorming, vormt de basis om in een nog niet eerder onderzochte hoog risico populatie zoals de vaatpatiënt, te kijken naar de toegevoegde waarde van dubbele antistolling in het voorkomen van cardiovasculaire (thrombotische) complicaties. Dit is in deze specifieke patiënten populatie nog niet nader onderzocht.

Doel van het onderzoek

Het onderzoeksdoel is te kijken in welke mate bovenstaande gegevens te extrapoleren zijn naar vaatpatiënten. Vaatpatiënten hebben in het eerste jaar een 15-20% risico op overlijden. Patiënten die een myocardinfarct hebben doorgemaakt 'slechts' 10%. Dit verschil kan mogelijk worden verklaard door onderbehandeling van atherosclerotisch cardiovasculair vaatlijden en toevoeging van extra antistolling zou een logische vervolgstap zijn in het voorkomen van thrombotische complicaties in deze categorie patiënten.

Onderzoeksopzet

Patiënten worden voorafgaand aan de operatie geïnformeerd over deelname aan de studie. Poliklinisch zal worden gekeken naar troponine waarden in het bloed. Indien deze verhoogd is (boven het 99ste percentiel van het betreffende assay) en een myocardinfarct is uitgesloten, is de patiënt geschikt voor inclusie en zal informed consent worden gevraagd. Vervolgens wordt de patiënt geanalyseerd voor significant obstructief coronairlijden. Indien dit niet het geval is en postoperatief ook een troponine stijging wordt gezien (ook met betrekking tot de baseline waarde), is de patiënt geschikt voor randomisatie op studiemedicatie; clopidogrel of placebo. Patiënten zullen postoperatief 12 maanden met studiemedicatie aanvullend worden behandeld, naast standaard behandeling met aspirine. Het eerste bezoek is op 30 dagen postoperatief, daarna zullen patiënten elke 3 maanden terug gezien op de polikliniek voor het afnemen van een bloedsample en vragenlijsten naar kwaliteit van leven. Na 12 maanden follow-up loopt de studie af.

Het betreft een dubbel blind gerandomiseerd onderzoek met een intention-to-treat-analyse.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden gerandomiseerd in of de clopidogrel of de placebo groep, naast standaardbehandeling met aspirine. Beiden groepen starten pas met de behandeling als zij voldoen aan alle inclusie- en geen van de exclusie-criteria. Randomisatie in één van de twee behandelarmen vindt pas plaats in het geval van een verhoogde troponine waarde in de eerste 3 dagen na operatie. Er zal tijdens de gehele studie duur op 6 momenten bloed worden afgenomen voor biomarker bepaling, die van belang zijn voor het primaire eindpunt. Eenmaal direct na de operatie, zoals gebruikelijk, en 5 maal op de polikliniek (extra bepalingen). Patiënten worden preoperatief naar de cardiologie doorverwezen voor analyse

van de mate van coronairlijden middels angiogram. Significante en intermediaire leasies worden aanvullend beoordeeld met het meten van een Fractional Flow Reserve (conform international richtlijnen).

Inschatting van belasting en risico

Belasting;

Patiënten worden na de operatie 5x op de polikliniek gezien gedurende 1 jaar follow-up. Dan wordt een buis bloed en vragenlijst afgenomen. In total worden 6 buizen bloed afgenomen, waarvan 1 het kader van reguliere zorg na de operatie en 5 extra bepalingen tijdens de poliklinische bezoeken voor follow-up. 2 maal wordt een vragenlijst naar kwaliteit van leven afgenomen (op 6 en 12 maanden follow-up). Zij zullen hierdoor 5x extra naar het Erasmus MC komen.

Risico's;

Patiënten worden blootgesteld aan hoger bloedingsrisico dan wanneer aspirine mono-therapie wordt gebruikt. Het bloedingsrisico is volgens een meta-analyse van Bowry et al verhoogd met een absolute risico verhoging van 1,5% op major bleeding (bij een baseline risk op bloeding van 1.9% over 13 maanden gebruik van alleen aspirine).

Andere adverse events die zijn gerapporteerd: blauwe plekken, kneuzingen, bloedneuzen, diarree, buikpijn.

Wij verwachten geen onverwachte adverse events, daar er al zeer uitgebreide klinische ervaring met clopidogrel is.

Patiënten zullen onder controle blijven tijdens de volledige studieduur en bij veranderingen in de gezondheidstoestand worden indien nodig gepaste maatregelen genomen.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015 CE
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230

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)

Patiënten die een vaatchirurgische ingreep ondergaan met pre-operatief asymptomatische troponine stijging (boven het 99ste percentiel), waarbij significant occlusief coronair lijden is uitgesloten en die postoperatief ook een troponine stijging laten zien, waarbij consulterend cardioloog een hartinfarct uitsluit.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Als troponine stijging (pre- en postoperatief) gediagnosticeerd wordt als hartinfarct. Significante occlusief coronairlijden (diagnose middels angiografie) welke interventie behoeft. Geen troponine stijging postoperatief. Actieve bloeding. Actieve cardiale aandoeningen (angina, hartfalen, significante aritmieën, symptomatisch kleplijden) ten tijde van randomisatie. Pre-operatief gebruik van clopidogrel, orale antistolling, P2Y12 remmers of behandeling middels percutane coronare interventie in de afgelopen 6 maanden. Een levensverwachting korter dan 6 maanden, Nierfalen, lever falen. Niet kunnen ondertekenen van het proefpersonen informatie formulier.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	25-08-2016
Aantal proefpersonen:	100
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Plavix
Generieke naam:	Clopidogrel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-05-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	01-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 28641

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2016-000686-23-NL
CCMO	NL54577.078.16
OMON	NL-OMON28641