

Behouden van de functie van bloedplaatjes tijdens cardiopulmonaire bypass met aprotinine bij behandeling met dubbele plaatjes remming.

Gepubliceerd: 12-12-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Het doel van deze pilot studie is om de effectgrootte te verifiëren van een onderzoek naar het gebruik van aprotinine vergeleken met het feitelijke systemische gebruik van tranexaminezuur, bij patiënten die dubbele plaatjesremming krijgen (hoog...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Hart therapeutische verrichtingen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49829

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Aprotinine studie

Aandoening

- Hart therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

bypassoperatie, coronairlijden, hartklepoperatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Isala Klinieken

Overige ondersteuning: Nordic Pharma;unrestricted grant.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Aprotinine, Cardiopulmonaire bypass, Dubbele plaatjes remming

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Postoperatieve bloedverlies: gemeten door de drainproductie in milliliters tussen het sluiten van de thorax en de 12 uur na de operatie of totdat de drain verwijderd wordt indien dit binnen 12 uur gedaan wordt.

Secundaire uitkomstmaten

1. Postoperatieve bloedverlies, gemeten als bloedverlies op de Intensive Care afdeling tussen het sluiten van de thorax en:

- a. Eerste uur
- b. Tweede uur
- c. Derde uur
- d. Vierentwintigste uur
- e. Op het moment van het verwijderen van de thoraxdrain.

2. Bloedingsklasse gedefinieerd door de Universal Definition of Postoperative Bleeding

3. Aantal eenheden van allogene bloedproducten (trombocyten, FFP, RBCs) toegediend aan de proefpersonen tussen toediening van de studie medicatie en het sluiten van de thorax.

4. Aantal eenheden van allogene bloedproducten (trombocyten, FFP, RBCs) toegediend aan de proefpersonen tussen toediening van de studie medicatie en de 24 uur erna.

5. Aantal eenheden van allogene bloedproducten (trombocyten, FFP, RBCs) toegediend aan de proefpersonen tussen de aankomst op de IC en de overplaatsing naar de verpleegafdeling.
6. Aantal eenheden fibrinogeen, PCC of novoseven gegeven in de peri- en postoperatieve periode.
7. Tijdsduur van de post hartlongmachine fase, van infusie van het studie medicijn tot de transfer naar IC.
8. Ventilatietijd tijdens het verblijf op de IC.
9. Tijdsduur van het verblijf op de IC vanaf de initiële operatie.
10. Tijdsduur van het verblijf in het ziekenhuis vanaf de initiële operatie.
11. Deel van de patiënten dat een vervolg operatie krijgen om een onacceptabele bloeding te stelpen binnen 5 dagen na de operatie.
12. Wondinfectie, sternaal of andere types.
13. Grote klinische gebeurtenissen:
 - a. Mortaliteit op 30 dagen postoperatief
 - b. Grote nadelige cardiale gebeurtenis (Major adverse clinical event /MACE)
 - c. Cerebrovasculair accident/ transient ischemische attack (TIA)
 - d. Nierinsufficiëntie of nierfalen
 - e. Veneuze trombose / longembolie
 - f. Allergische of andere systemische reactie op het studiemedicijn
14. Totale kosten van de procedure worden berekend van data gegeneraliseerd door de ziekenhuisadministratie en bestaan uit:
 - a. OK-tijd
 - b Dagen op IC

c Totaal aantal dagen in het ziekenhuis

d consumptie van bloedproducten en hemostatische middelen

e gebruik van additionele medische behandeling bijv dialyse.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Uit onderzoek blijkt dat therapie met dubbele plaatjesremming, de combinatie van aspirine met clopidogrel, ischemische complicaties reduceert bij patiënten met acuut coronair syndroom (ACS).

ACS patiënten worden vaak behandeld met urgente of acute angiografie, gevolgd door percutane interventie (PCI) of coronaire bypass chirurgie (CABG). In deze patiënten geeft langdurige dubbele plaatjesremming een reductie in het risico op nadelige ischemische gebeurtenissen. Hoewel het preoperatief gebruik van aspirine alleen geen effect heeft op postoperatief bloeden, kan het gebruik in combinatie met clopidogrel meer bloedverlies, meer transfusies en re-operaties geven met mogelijk meer kans op verdere complicaties als gevolg. Patiënten die hartchirurgie ondergaan behouden een significant risico op grote bloeding en expositie aan bloedproducten. Ernstige bloeding en de noodzaak voor peroperatieve transfusies zijn geassocieerd met een slechtere uitkomst.

Verschillende bloed-besparende strategieën laten een belangrijke verlaging zien in de noodzaak voor allogene bloedproducten en zijn geïmplementeerd als toevoeging op het profylactische gebruik van antifibrinolytische middelen.

Echter, dubbele plaatjesremming heeft als nadeel dat patiënten meer risico hebben op bloedingen, met name als ze urgente of acute hartchirurgie nodig hebben. Het is aangetoond dat clopidogrel in combinatie met aspirine voor een CABG geassocieerd is met meer postoperatief bloedverlies en meer gebruik van bloedproducten. De 2015 ESC richtlijnen voor het behandelen van ACS in patiënten zonder persisterend ST-segment elevatie bevelen aan dat, bij patiënten zonder tekenen van terugkerende of persisterende ischemie, het verrichten van een CABG met 5 dagen uitgesteld kan worden voor het tijdelijk staken van Clopidogrel of Ticagrelor of met 7 dagen uitgesteld kan worden voor het tijdelijk staken van Prasugel. Aspirine moet gecontinueerd worden tijdens de chirurgie, behalve in patiënten met een sterk verhoogd bloedingsrisico (bijv. re-CABG of complexe gecombineerde procedures) of in patiënten die bloedtransfusies weigeren. Voor deze groep mensen is het verstandig om de aspirine 3-5 dagen voor de operatie te staken.

De recent gecombineerde EACTA-EACTS richtlijnen geven de aanbeveling om dubbele plaatjesremming >5 dagen voor hartchirurgie te staken en antifibrinolytica tranexaminezuur en aprotinine te gebruiken tijdens de operatie. Aprotinine heeft laten zien dat het bloedverlies en de noodzaak tot transfusies verlaagd

in patiënten die een CABG ondergaan bij wie de dubbele plaatjesremming gecontinueerd wordt tot binnen de 5 dagen voor de operatie. Een recente prospectieve studie concludeerde echter dat ondanks het gebruik van profylactisch tranexaminezuur, het bloedverlies bij met clopidogrel behandelde patiënten met 22% was verhoogd. Dit geeft aan dat aprotinine de voorkeur geniet bij patiënten behandeld met dubbele plaatjesremming. Recente publicaties vermelden dat met dubbele plaatjesremming behandelde patiënten een geschikte doelgroep zijn voor het gebruik van aprotinin. Aan de andere kant, chirurgische technieken en patiënten bloed management procedures zijn veranderd in het laatste decennium. Hierom kan het additionele voordeel van aprotinine bediscussieerd worden.

Het risico van bloedverlies tijdens hartchirurgie hangt af van de combinatie van het type chirurgische interventie aan de ene kant en het patiënten profiel aan de andere kant. Klinische studies en experts meningen noemen patiënt gerelateerde risico's zoals preoperatieve anemie ($Hb < 6 \text{ mmol/L}$), lage trombocyten ($< 125.000/\text{mm}^3$), verworven plaatjesdisfunctie (met name dubbele plaatjesremming tot minder dan 5 dagen voor de operatie), erfelijke of verworven coagulopathieën, vrouwelijk geslacht, leeftijd > 70 jaar en laag lichaamsgewicht. Andere comorbiditeiten zijn hypertensie, Diabetes Mellitus, perifeer vaatlijden, nierinsufficiëntie, astma, COPD, instabiele angina pectoris en myocard infarct.

Meybohm et al publiceerde een risico stratificatie, gebaseerd op chirurgische procedures, gedefinieerd als laag risico (predominante geïsoleerde CABG of een enkele klepoperatie) en hoog risico (complexe chirurgie, bijv. re-sternotomie, multiple klepoperaties, chirurgie van de aorta ascendens of de aortaboog, of spoedchirurgie). Verlengde cardiopulmonaire bypass tijd en diepe hypothermie zijn daarnaast ook herkend als hoog risico factoren.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze pilot studie is om de effectgrootte te verifiëren van een onderzoek naar het gebruik van aprotinine vergeleken met het feitelijke systemische gebruik van tranexaminezuur, bij patiënten die dubbele plaatjesremming krijgen (hoog risico op bloeden) en een on-pump niet complexe hartoperatie (CABG of een enkele klepoperatie) met een laag risico op bloeden ondergaan. Dit wordt gedaan in een enkel centrum prospectieve cohort.

1. Primaire uitkomstmaten

Bepalen of aprotinine het verhoogde postoperatieve bloedverlies kan terugdringen die geïnduceerd wordt door dubbele plaatjesremming in electieve niet-complexe hartoperaties.

2. Secundaire uitkomstmaten

Bepalen of aprotinine de noodzaak tot transfusies met allogene bloedproducten verlaagd bij patiënten die behandeld worden met dubbele plaatjesremming en niet-complexe hartoperaties ondergaan. Tevens bepalen of het middel veilig in

gebruik is en goed getolereerd wordt.

Onderzoeksopzet

Deze fase II studie is een enkel centrum, onderzoeker geïnitieerde, gerandomiseerde, enkelblinde controle studie. De studie zal worden uitgevoerd bij proefpersonen die een electieve niet-complexe hartoperatie ondergaan en daarbij dubbele plaatjesremming krijgen. Niet-complexe hartchirurgie wordt gedefinieerd als een CABG of een enkele klepoperatie. De studie wordt uitgevoerd in een enkel centrum in Zwolle, Nederland door de afdelingen Cardiothoracale chirurgie en Cardiothoracale anesthesie en de Intensive Care. De studie bestaat uit een interventiegroep van 29 proefpersonen en een controle groep van 29 proefpersonen. Dit maakt in totaal 58 proefpersonen. Het werven van voldoende proefpersonen zal ongeveer 12 maanden duren. Het basisonderzoek (inclusief het tekenen van het informed consent document) van potentiële proefpersonen zal beginnen op 01-03-2020 en de data van de laatste geïnccludeerde patiënt zou compleet moeten zijn op 01-03-2021 (12 maanden). Tezamen met het analyseren van de resultaten, zal de studie ongeveer 12 maanden duren.

Observatie van elke individuele proefpersoon zal bestaan uit een gedetailleerde evaluatie van de dag van het basisonderzoek (dag -3 tot -1) tot 30 dagen postoperatief voor de SF-36, EuroQol en SAE afnames. Data voor het primaire eindpunt zal verzameld worden binnen 24 uur na toediening van de studiemedicatie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

6.1 beschrijving van studie medicatie Aprotinine Aprotinine is geclassificeerd als een subklasse antihemorragisch middel, protease remmer, ATC-code B02AB01. Aprotinine is een niet specifiek serine protease remmer met antifibrinolytische kenmerken. Door het vormen van reversibele stoichiometrisch enzymremmende complexen remt aprotinine humaan trypsine, plasmine en plasmakallikrein. Aprotinine heeft een bredere therapeutische basis vergeleken met tranexaminezuur omdat het naast het voorkomen van formatie van plasmine door het blokken van tissue plasminogeen activator (tPA), ook plasmine direct remt. Tevens heeft aprotinine positieve effecten tijdens cardiopulmonale bypass (CPB) door de lage intrinsieke anticoagulatie (remmer van trombine en trombine generatie door tissuefactor), anti-inflammatoire werking, verminderen van cardiale oxidatieve stress en de bescherming tegen inactivatie van trombocyten. 6.2 samenvatting van bevindingen van klinische studies Meerdere studies hebben de effecten van aprotinine vergeleken met tranexaminezuur beschreven. De te verwachten effect grootte in de vermindering van postoperatief bloedverlies van een aantal studies wordt weergegeven in tabel 1 (zie protocol). Er zijn twee studies verricht die het effect van aprotinine bij therapie met dubbele plaatjesremming beschrijven. Echter, deze studies zijn placebo gecontroleerd gedaan en er werd geen tranexaminezuur toegediend in de controle groep. Een recente meta analyse heeft de veiligheid van aprotinine vergeleken met tranexaminezuur en amino-caproïnezuur. De resultaten van deze analyse worden samengevat in figuur 1 (zie protocol). 6.3 Beschrijving

van de toedieningsweg Aprotinine wordt intraveneus toegediend en er wordt een reservoir aan het extracorporale circuit toegevoegd. Het verwachte extra volume moet in acht worden genomen en voor gecorrigeerd worden met in acht neming van de totale vochtbalans. 6.4 Beschrijving van de dosering De dosering bestaat uit een testdosis van 10,000 KIU intraveneus. Dit wordt gevolgd door het resterende deel van de oplaaddosis, een totaal van 1milj. KIU. De oplaaddosis wordt gevolgd door het starten van continue intraveneuze toediening van 250,000 KIU/uur totdat de borstkas gesloten wordt. Tevens wordt er de extracorporale pomp geprimed met een additionele 1milj. KIU. 6.5 Het middel wordt bewaard op kamertemperatuur en wordt onder steriele condities direct van de verpakking als oplaaddosering (intraveneus of als pomp primingsoplossing) gebruikt of direct opgezogen in een steriele spuit van 50ml voor de continue intraveneuze toediening.

Inschatting van belasting en risico

1. Het onderzoek brengt geen extra tijdsbelasting met zich mee. Proefpersonen dienen dezelfde vragenlijsten in te vullen en dezelfde onderzoeken te ondergaan als patiënten die niet mee doen met de studie.
2. Er wordt na inleiding van de anesthesie eenmalig 5ml extra bloed afgenomen voor de verify now test. Deze test wordt niet standaard gedaan en is dus een extra belasting.
3. Proefpersonen lopen het risico op bijwerkingen van het studie medicijn. Deze worden genoemd onder het kopje *Interventie*
4. Patiënten hebben een verhoogd risico op een myocardinfarct t.o.v. standaard therapie

Contactpersonen

Publiek

Isala Klinieken

Dokter van Heesweg 2
Zwolle 8025 AB
NL

Wetenschappelijk

Isala Klinieken

Dokter van Heesweg 2
Zwolle 8025 AB
NL

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)

1. Leeftijd achttien jaar of ouder
2. Ondergaan electieve niet-complexe cardiale chirurgie (CABG of enkele hartklepoperatie)
3. Patiënten die een combinatie van aspirine en clopidogrel hebben gebruikt tot tenminste 3 dagen voor de operatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Positieve zwangerschapstest, zwangerschap of het geven van borstvoeding
2. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen medisch goedgekeurde vorm van anticonceptie gebruiken tijdens de studie.
3. Ondergaan van een spoedoperatie
4. Verdenking of bewijs van een congenitale of verworven stollingsstoornis (bijv. VWF-ziekte of via een ernstige leveraandoening)
5. Apoplexie in de 2 maanden voor de operatie
6. Manifesteren veneus of arteriale thrombose.
7. Medicatie:
 - Tirofiban toediening in de 2 dagen voor de operatie
 - INR > 1.4 bij coumarine gebruik
8. Participatie in een andere klinische studie in de 4 weken voor deze studie
9. Het toegediend hebben gekregen van aprotinine in de laatste 2 maanden, in de afwezigheid van een IgG antilichaam test.
10. Nierfunctie stoornissen gedefinieerd als een eGFR <45 (ml/min/1.73m²)
11. Gevoeligheid voor een van de bestanddelen van de studiemedicatie.
12. Een indicatie dat er niet voldaan kan worden aan de restricties of

procedures van deze studie (bijv. een oncoöperatieve houding)

13. Een indicatie dat de studie restricties, procedures of consequenties niet volledig zijn overwogen en/of begrepen, zodat informed consent niet gegeven kan worden.

14. Meerdere comorbiditeiten, met een beperkte levensduur.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Enkelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	22-11-2020
Aantal proefpersonen:	58
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Trasylol
Generieke naam:	Aprotinine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-12-2019

Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2019-003737-42-NL
CCMO	NL70876.075.19