

Een gerandomiseerd onderzoek naar kathetergestuurde trombolyse onder echografie vergeleken met antistolling bij acute ernstige longembolie: de HI-PEITHO studie / BSC-S2479

Gepubliceerd: 16-06-2022 Laatste bijgewerkt: 06-04-2024

Het primaire doel van de studie is evalueren of behandeling met het EKOS apparaat bovenop antistolling bij patiënten met ernstige longembolie resulteert in betere klinische uitkomst dan behandeling met antistolling alleen. Het primaire eindpunt is...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Longvaataandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51732

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Hi-PEITHO - S2479

Aandoening

- Longvaataandoeningen

Synoniemen aandoening

Longembolie; bloedstolsel in long

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Boston Scientific Corporation

Overige ondersteuning: Industry Boston Scientific

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anticoagulantia, long-embolie, trombolyse

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is het optreden van longembolie gerelateerde mortaliteit, cardiorespiratoire decompensatie of collaps of niet-fatale symptomatische en objectief bevestigde recidief longembolie binnen zeven dagen na randomisatie.

Cardiorespiratoire decompensatie of collaps is gedefinieerd als:

- a) hartstilstand of de noodzaak van cardiopulmonaire resuscitatie (CPR) op enig moment tussen de randomisatie en dag 7;
- b) tekenen van shock: voor het eerst optredende persisterende hypotensie (SBD onder 90 mmHg of daling van SBD met minimaal 40 mmHg gedurende minimaal 15 minuten, en ondanks een toereikende vullingsstatus; of vasopressoren/inotropica vereist om een SBD van minimaal 90 mmHg te handhaven), samen met hypoperfusie van eindorganen (verandering in de psychische toestand; oligurie/anurie; verhoogd serumlactaat) op enig moment tussen de randomisatie en dag 7;
- c) inzet van ECMO op enig moment tussen de randomisatie en dag 7;
- d) intubatie of starten van niet-invasieve mechanische beatming op enig moment tussen de randomisatie en dag 7;

e) National Early Warning Score (NEWS) van 9 of hoger, tussen 24 uur en 7 dagen na randomisatie, bevestigd bij tenminste 2 metingen met ene tussenpoos van tenminste 15 minuten.

Secundaire uitkomstmaten

1. Verandering in de RV/LV-diameterverhouding gemeten aan de hand van echocardiografie tussen baseline en 48 ± 6 uur
2. Aan longembolie gerelateerd overlijden binnen 7 dagen;
3. Cardiorespiratoire decompensatie binnen 7 dagen;
4. Inzet van ECMO of mechanische beatmaking binnen 7 dagen;
5. Ernstige bloeding (gemiddeld en ernstig) volgens GUSTO binnen 7 dagen;
6. Ernstige bloeding volgens ISTH binnen 7 dagen, 30 dagen en 6 maanden;
7. Ischemische of hemorragische beroerte binnen 7 dagen en 30 dagen;
8. Mortaliteit door alle oorzaken binnen 7 dagen, 30 dagen, 6 maanden en 12 maanden;
9. Ernstige bijwerkingen binnen 30 dagen;
10. Mortaliteit door alle oorzaken, cardiorespiratoire collaps of recidief longembolie binnen 30 dagen;
11. Terugkeren van symptomatische longembolie binnen 30 dagen en 6 maanden;
12. Herstel van rechter ventrikel functie (echocardiografie) na 6 maanden;
13. Duur van de ziekenhuisopname voor de index longembolie;
14. Duur van verblijf op de intensive care, intermediate care of hartbewakingsafdeling na opname voor de eerste longembolie;
15. Functionele status na 30 dagen, 6 maanden en 12 maanden, waaronder:
 - a) Functionele WHO-klasse (en ontslag),

b) PVFS-schaal (en ontslag),

C) 6-minuten-wandeltest;

16. Kwaliteit van leven (PEmb-QOL-, SF-36- en EQ-5D-schalen) na 6 en 12 maanden;

17. Diagnose CTEPH binnen 12 maanden;

18. Economische analyse van de zorg (duur van verblijf in het ziekenhuis,

gebruik van middelen, indirecte kosten) na 30 dagen en 12 maanden (bepaalde

locaties en landen).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Intraveneuze trombolyse is de standaard reperfusietherapie bij ernstige acute longembolie. Dit wordt alleen toegediend in geval van hemodynamische instabiliteit door de longembolie (*hoog risico longembolie*): hoewel patiënten sneller hemodynamisch herstellen en een betere overleving hebben na toediening van trombolyse, is er ook een sterk verhoogd risico op ernstige bloedingen. Ook bij patiënten met een zogenaamde intermediair-hoog risico longembolie, gedefinieerd als behouden bloeddruk met wel tekenen van rechter ventrikel overbelasting en cardiale ischemie, beschermd trombolyse ook tegen progressie naar shock of overlijden door longembolie. Vanwege het grote aantal bloedingen beschermd trombolyse in deze patiëntengroep niet tegen sterfte door elke oorzaak. Om deze reden is het niet de standaard behandeling voor deze groep.

Er zijn verschillende stappen gezet om de groep patiënten met een intermediair-hoog risico longembolie beter te kunnen behandelen. Allereerst zijn er veiliger manieren van reperfusietherapie ontwikkeld, namelijk kathetergeleide behandeling met trombosuctie en/of lokale lage dosis trombolyse. Van beide technieken is bekend dat de rechterhartfunctie sneller hersteld vergeleken met antistolling alleen, en dat het risico op bloedingen laag is. Daarnaast zijn er betere selectiecriteria ontwikkeld om hemodynamisch stabiele patiënten met een risico op progressie naar shock en overlijden van meer dan 20%, door het toevoegen van klinische tekenen van ernst bovenop de beeldvorming van het hart en biomarkers van ischemische hartschade. De onderzoekers van de HI-PEITHO studie toetsen de hypothese dat reperfusietherapie middels kathetergeleide low-dose trombolyse in deze laatste groep patiënten zal leiden tot betere uitkomsten (minder overlijden door

longembolie of progressie naar shock) dan behandeling met antistolling alleen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van de studie is evalueren of behandeling met het EKOS apparaat bovenop antistolling bij patiënten met ernstige longembolie resulteert in betere klinische uitkomst dan behandeling met antistolling alleen. Het primaire eindpunt is het optreden van longembolie gerelateerde mortaliteit, cardiorespiratoire decompensatie of collaps of niet-fatale symptomatische en objectief bevestigde recidief longembolie binnen zeven dagen na randomisatie. Secundaire eindpunten zijn het vaststellen van het effect van de interventie op de individuele componenten van het primaire eindpunt, kwaliteit van leven en snelheid van fysiek herstel. Ook de veiligheid en kosteneffectiviteit van de behandeling wordt bekeken.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek is een fase 4, gerandomiseerd, gecontroleerd, adaptief, open-label, multicenter onderzoek met parallele groepen en geblindeerde beoordeling van de primaire samengestelde uitkomst. Proefpersonen worden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar behandeling met EKOS plus antistolling of alleen antistolling. De randomisatie wordt gestratificeerd op basis van de volgende leeftijd (< 75 jaar versus $\geq$ 75 jaar) en RV/LV-ratio op CTPA (< 1.5 versus $\geq$ 1.5). Na randomisatie naar de interventie arm dient de EKOS behandeling binnen 6 uur na vaststellen van geschiktheid van deelname aan de studie te starten. In beide studiearmen wordt de eerste 24 uur behandeld met gefractioneerde of 2 maal daags gedoseerde laag molecuulair gewicht heparine. In de interventie arm wordt deze behandeling doorgezet tot 24 uur na einde van de interventie. Daarna kan de lokale onderzoeker overgaan op orale antistolling volgens geldende internationale richtlijn en lokaal protocol.

Het beoogde aantal studiepatiënten is 406. Deze patiënten worden gerecruteerd in ongeveer 65 ziekenhuizen in de Verenigde Staten en Europa. Op basis van de interim analyse na 50% van de beoogde inclusies is er een mogelijkheid de sample size te verhogen tot maximaal 544 patiënten. Alle patiënten worden 12 maanden gevolgd; het is de verwachting dat de studie 3 tot 4 jaar na start kan worden afgerond.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten die aan alle inclusiecriteria en aan geen van de exclusie criteria voldoen, worden geïncludeerd na het geven van schriftelijke toestemming. Ze worden 1:1 gerandomiseerd naar EKOS behandeling plus antistolling of antistolling alleen. Randomisatie dient zo snel als praktisch mogelijk te worden uitgevoerd nadat de onderzoeker de diagnose heeft bevestigd. De toegewezen behandeling dient zo snel mogelijk na randomisatie te worden gestart. Voor proefpersonen die worden ingedeeld in de USCDT-groep wordt ten zeerste aanbevolen de

interventie binnen 2 uur na de randomisatie en 6 uur na vaststellen van geschiktheid voor de studie te starten.

Inschatting van belasting en risico

De interventie gaat gepaard met een hoger risico op bloedingen door de trombolysen, en procedure gerelateerde risico's als nabloeding bij insteekplek, schade aan hart of gepasseerde bloedvaten, pneumothorax en hemoptoe. Het absolute risico hierop is echter laag (<3%) en moet worden gezien in het kader van het geschatte risico op het ontwikkelen van shock of sterfte (20%). Indien een patiënt in de controle arm van de studie, of die niet wordt geïncludeerd, hemodynamisch instabiel wordt dient alsnog reperfusie therapie te worden toegediend, waarbij het risico op bloedingen en complicaties hoger is dan die 3% vanwege de acute setting.

Contactpersonen

Publiek

Boston Scientific Corporation

300 Boston Scientific Way 300 Boston Scientific Way
Marlborough MA 01752
US

Wetenschappelijk

Boston Scientific Corporation

300 Boston Scientific Way 300 Boston Scientific Way
Marlborough MA 01752
US

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 18 tot en met 80 jaar
- 2) Objectief bevestigde acute longembolie, gebaseerd op een CTPA met een vullingsdefect in tenminste de hoofdlongslagader of proxymale lobaire longslagader
- 3) Verhoogd risico op vroegtijdig overlijden/hemodynamische collaps, gedefinieerd door minimaal twee van de volgende voor het eerst optredende klinische criteria.
 - i) aan de hand van een elektrocardiogram (ECG) gedocumenteerde tachycardie met hartslag van ≥ 100 slagen per minuut, niet als gevolg van hypovolemie, aritmie of sepsis.
 - ii) SBD ≤ 110 mmHg gedurende minimaal 15 minuten;
 - iii) ademhalingsfrequentie $> 20 \times \text{min}^{-1}$ of zuurstofverzadiging bij pulsoximetrie (SpO₂) $< 90\%$ (of partiële arteriële zuurstofdruk < 60 mmHg) bij rust tijdens het inademen van omgevingslucht;
- 4) Verhouding rechter/linker ventriculaire diameter (RV/LV) ≥ 1.0 OP CTPA;
- 5) Serumtroponine I- of T-gehalte boven de bovengrens van normaal;
- 6) Ondertekend informatie- en toestemmingsformulier.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Hemodynamische instabiliteit*, d.w.z. ten minste één van de volgende criteria:
 - a) hartstilstand of noodzaak van cardiopulmonale resuscitatie;
 - b) noodzaak van ECMO of ECMO gestart voorafgaand aan randomisatie;
 - c) aan longembolie gerelateerde shock, als volgt gedefinieerd: (i) SBD < 90 mmHg, of vasopressoren vereist om een SBD van ≥ 90 mmHg te verkrijgen, ondanks een toereikende volumestatus; en (ii) hypoperfusie van eindorganen (verandering in de psychische toestand; oligurie/anurie; verhoogd serumlactaat);
 - d) geïsoleerde persisterende hypotensie (SBD < 90 mmHg, of een daling van de systolische druk van ten minste 40 mmHg gedurende minimaal 15 minuten), niet veroorzaakt door voor het eerst optredende aritmie, hypovolemie of sepsis.

* Patiënten, die zich presenteerde met hypotensie maar na volume resuscitatie

en/of tijdelijke behandeling met catecholamines gestabiliseerd zijn mogen deelnemen, mits ze binnen 2 uur na opname konden worden gestabiliseerd en stabiel bleven.

2) Opname op de intensive care voor een andere reden dan de eerste longembolie.
Opmerking: patiënten met een aangetoonde severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infectie kunnen deelnemen als de onderzoeker van mening is dat een longembolie de voornaamste oorzaak is van de klinische tekenen en de kwalificerende cardiorespiratoire parameters van de patiënt.

3) Temperatuur hoger dan 39 °C.

4) Logistieke redenen die het tijdig uitvoeren van interventionele procedures voor het behandelen van acute longembolie verhinderen (bijvoorbeeld tijdens een epidemie).

5) Duur symptomen eerste longembolie > 14 dagen

6) Actieve bloeding

7) Voorgeschiedenis van intracraniale of intraoculaire bloeding, op welk moment dan ook

8) Beroerte of Transient Ischaemic Attack in de afgelopen 6 maanden, of oblijvende invaliditeit na eerdere beroerte

9) Neoplasma van het centraal zenuwstelsel of uitgezaaide kanker

10) Majeure neurologische, oftalmologische, abdominale, cardiale, thoracale, vasculaire of orthopedische chirurgie of trauma (met inbegrip van chirurgie of trauma gerelateerd aan syncope waarbij een klap tegen het hoofd of een skeletfractuur is betrokken) in de afgelopen 3 weken

11) trombopenie < 100 x 10⁹ x L⁻¹

12) Patiënten die een eenmaal daagse therapeutische dosis LMWH of een therapeutische dosis fondaparinux binnen 24 uur voorafgaand aan randomisatie hebben gekregen

13) Patiënten die apixaban of rivaroxaban hebben gekregen binnen 12 uur voorafgaand aan randomisatie

14) Patiënten die dabigatran of edoxaban hebben gekregen voor de longembolie, omdat deze middelen niet zijn goedgekeurd voor patiënten die geen heparine hebben gekregen gedurende minimaal 5 dagen

15) Toediening van een tromboliticum of een glycoproteïne IIb/IIIa-receptorantagonist tijdens het huidige verblijf in het ziekenhuis en/of in de laatste 30 dagen, ongeacht de reden

16) Chronische behandeling met andere plaatjesaggregatieremmers dan aspirine (acetylsalicylzuur) in een lage dosis of eenmaal daags 75 mg clopidogrel (maar niet beide). Patiënten die worden behandeld met twee plaatjesaggregatieremmers zijn uitgesloten.

17) Chronische behandeling met apixaban, dabigatran, edoxaban of rivaroxaban

18) Chronische behandeling met een vitamine K-antagonist, of bekende coagulopathie, waaronder ernstig leverfalen, met een internationaal genormaliseerde ratio (INR) van > 1,5

19) Zwangerschap of geven van borstvoeding

20) Eerdere deelname aan het onderzoek

21) Bekende overgevoeligheid voor alteplase, LMWH of OFH of voor een van de

hulpstoffen

22) Levensverwachting van minder dan 6 maanden

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-05-2022
Aantal proefpersonen:	45
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	EkoSonic™ Endovasculair Systeem
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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
ClinicalTrials.gov	NCT04790370
CCMO	NL81278.041.22