

Internationaal gerandomiseerd dubbelblind onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van clopidogrel 0.2 mg/kg eenmaal daags versus placebo bij pasgeborenen en zuigelingen met een cyanotische aangeboren hartaandoening gepallieerd met een systemische-pulmonale shuntprocedure (gemodificeerde Blalock Taussing shunt)

Gepubliceerd: 28-12-2006 Laatste bijgewerkt: 14-05-2024

Primair: Evalueren van de werkzaamheid van 0.2 mg/kg clopidogrel per dag versus placebo voor de reductie van de totale mortaliteit en shunt-gerelateerde morbiditeit bij neonaten of zuigelingen met een aangeboren cyanotische hartafwijking, verlicht...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Hartaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON30679

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CLARINET

Aandoening

- Hartaandoeningen, congenitaal
- Hart- en vaataandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

aangeboren cyanotische hartaandoening

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: clopidogrel, pasgeborenen, systemische-pulmonaalarterie shunt, zuigelingen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

PRIMAIR EINDPUNT

Het primaire werkzaamheidscriterium is de eerste manifestatie van een onderdeel

van het primaire samengestelde eindpunt van:

- een overlijden of
- shunttrombose die een interventie vereist of
- ziekenhuisopname voor een bidirectionele Glenn-procedure of een

hartgerelateerde interventie vóór de leeftijd van 120 dagen na een manifestatie

of een shuntvernauwing die als trombotisch wordt beschouwd.

Secundaire uitkomstmaten

VEILIGHEID:

De veiligheidsevaluatie omvat de incidentie van ongewenste voorvallen en

ernstige ongewenste voorvallen, inclusief bloeding.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er is geen vaste benadering voor het voorkomen van complicaties na een systemische-pulmonale shuntprocedure. Soms wordt de patiënt aanvankelijk behandeld met ongefractioneerde heparine, gevolgd door ASA (1 tot 10 mg/kg/dag). Kinderen, bij wie de shunt geblokkeerd raakt, hebben gewoonlijk verdere behandeling nodig, zoals een trombolytische behandeling en/of een stent of een revisieoperatie.

Hoewel het therapeutisch voordeel van ASA als antitrombotisch geneesmiddel nooit formeel geëvalueerd is bij kinderen, maakt dit geneesmiddel in sommige centra standaard deel uit van de behandeling van patiënten met een systemische-pulmonale shunt. De registry heeft eerder besproken dat aspirine, ondanks gebrek aan bewijs dat de doeltreffendheid van ASA ondersteunt, gebruikt werd in 80% van de gevallen in een serie van 1004 patiënten in doses die varieerden van minder dan 20 mg tot meer dan 40 mg. Er leek een verband te bestaan met een lagere kans op overlijden na al deze palliatieve procedures, onafhankelijk van de specifieke onderliggende cyanotische afwijking of het type shunt.

Niettemin kan het chronisch gebruik van ASA, gezien de afwezigheid van een formele demonstratie van de werkzaamheid en het klinisch nut, niet verplicht gesteld worden. Daarom zijn in de afwezigheid van gestandaardiseerde behandelingen met anticoagulantia of antitrombotica voor patiënten met systemische-pulmonale shunts, klinische onderzoeken naar dergelijke geneesmiddelen gerechtvaardigd bij deze patiëntenpopulatie met verhoogd risico.

De kans dat een behandeling met clopidogrel aan een on vervulde medische behoefte van patiënten met BTS of een systemische-pulmonale shunt tegemoet zou kunnen komen, heeft geleid tot de klinische ontwikkeling van een programma dat opgericht en gestart is volgens de regels die beschreven worden in een formeel schriftelijk verzoek van de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA).

Het huidige onderzoek (CLARINET) is een prospectief, multinationalaal, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek met twee parallele groepen, waarin de werkzaamheid en de veiligheid van 0,2 mg/kg/dag clopidogrel onderzocht wordt bij pasgeborenen of zuigelingen met een cyanotische congenitale hartafwijking, die palliatief behandeld wordt met een systemische-pulmonale shunt. Pasgeborenen (30 dagen oud of jonger ten tijde van de randomisatie) of zuigelingen (92 dagen oud of jonger ten tijde van de

randomisatie) worden zo spoedig mogelijk na plaatsing van een shunt willekeurig toegewezen aan clopidogrel of een placebo en worden gevolgd tot het eerste optreden van shunttrombose of de volgende chirurgische procedure voor correctie van de congenitale hartafwijking, of overlijden, of tot 1-jarige leeftijd (365 dagen), of tot de normale einddatum van het onderzoek, gedefinieerd als de datum, waarop zich naar verwachting 174 primaire gebeurtenissen hebben voorgedaan.

Doel van het onderzoek

Primair:

Evalueren van de werkzaamheid van 0.2 mg/kg clopidogrel per dag versus placebo voor de reductie van de totale mortaliteit en shunt-gerelateerde morbiditeit bij neonaten of zuigelingen met een aangeboren cyanotische hartafwijking, verlicht met een systemische-tot-pulmonale arteriële shunt.

Secundair:

Beoordelen van de veiligheid van clopidogrel bij de studiepopulatie.

Onderzoeksopzet

Prospectieve, multinationale, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde, klinische studie met twee parallelle groepen.

Men verwacht ongeveer 490 patiënten in te sluiten over 130 instellingen wereldwijd om tot 174 voorvallen te komen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling wordt toegewezen via randomisatie en bestaat uit clopidogrel 0.2 mg/kg of placebo. De patiënten mogen een gelijktijdige achtergrondbehandeling krijgen, met of zonder acetylsalicylzuur (ASA), volgens de gebruikelijke praktijk van elke instelling.

Inschatting van belasting en risico

Bezoeken aan het ziekenhuis voor de werkzaamheids- en veiligheidsbeoordeling zijn gepland bij aanvang en in week 4, week 12, week 24, week 36 evenals bij het eindbezoek.

Het eindbezoek wordt gedefinieerd als eerstvolgende shunttrombose of volgende chirurgische ingreep voor de correctie van de aangeboren hartaandoening, overlijden, de leeftijd van 1 jaar (365 dagen) of gezamenlijke einddatum van de studie (CSED - *common study end-date*), gedefinieerd als een datum waarop men verwacht dat er 174 primaire voorvallen zullen zijn opgetreden.

Contacten (tenminste telefonische contacten) zijn om de 2 weken gepland tot het bezoek in week 12 en daarna om de 4 weken om de dosis van het studiegeneesmiddel aan te passen die overeenkomstig het gewicht van de patiënt

moet worden toegediend.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Vijzelmolenlaan 9
3447 GX Woerden
NL

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Vijzelmolenlaan 9
3447 GX Woerden
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Pasgeborene of zuigeling (≤ 92 dagen oud ten tijde van de randomisatie) met een cyanotische congenitale hartafwijking.;2. Behandeld met een palliatieve systemische-pulmonale shunt (gesloten shunt of open shunt, Norwood, Sano, stent of ductus arteriosus).;3. Getekende toestemmingsverklaring, die verkregen is van de wettelijk vertegenwoordiger van de patiënt (een ouder of voogd) in overeenstemming met lokale

richtlijnen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Actieve bloeding, verhoogd bloedingsrisico (bloedingsstoornissen [bijv. hemofilie, ziekte van Von Willebrand], arterioveneuze misvormingen, aneurysma*s) of een eerdere intracraniële (graad II-IV) of levensbedreigende bloeding.;2. Allergie voor 2 of meer klassen geneesmiddelen.;3. Huidige behandeling met thienopyridine (open label clopidogrel of ticlopidine), dipyridamole of orale anticoagulantia.;4. Gecorrigeerde gestationele leeftijd minder dan 34 weken.;5. Onvermogen het onderzoeksgeneesmiddel oraal in te nemen of via de darm.;6. Gelijktijdig gebruik van een ander experimenteel geneesmiddel/hulpmiddel of deelname aan een ander onderzoek met een experimenteel geneesmiddel/hulpmiddel binnen de afgelopen 30 dagen, behalve als het onderzoek een geneesmiddel of hulpmiddel betreft dat goedgekeurd is door de FDA.;7. Huidig klinisch significante of persisterende trombocytopenie, neutropenie, ernstig lever- of nierfalen (d.w.z. leverenzymen of creatinine meer dan 2,5 maal de bovenlimiet voor de leeftijd).;8. Onvermogen de onderzoeksprocedure op te volgen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	16-08-2007
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Plavix
Generieke naam:	Clopidogrel
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2006
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2008
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2009
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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2006-000946-38-NL
CCMO	NL14751.078.06