

Clopidogrel ter preventie van hartschade bij patienten met asymptomatisch peri-operatief acuut coronair syndroom.

Gepubliceerd: 03-11-2008 Laatst bijgewerkt: 19-03-2025

Doel 1) Bepalen of behandeling met clopidogrel naast aspirine superieur is ten opzichte van behandeling met alleen aspirine- bij patiënten die een vaatoperatie ondergaan met met post-operatief o een troponine T stijging o geen cardiale klachtenDoel...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Kransslagaderaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON32253

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DECREASE VII

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen
- Bloedvaten therapeutische verrichtingen
- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

Myocard ischemie / hartschade

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, Vaatoperaties

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

INSTABIELE ANGINA PECTORIS MET ECG VERANDERINGEN

Een episode van angineuze klachten met een duur langer dan 15 minuten

- 1) ondanks adequate medicamenteuze therapie
- 2) Ziekenhuis opname tot gevolg
- 3) ECG veranderingen passend bij cardiale ischemie

MYOCARD INFARCT (2 van de volgende 3 criteria)

- 1) Typische thoracale pijnklachten passend bij ischemie
- 2) Verhoogde troponine waarden
- 3) Nieuw ontstane ECG veranderingen zoals persisterende ST/T veranderingen,

Bundeltakblok of Q-golven in minimaal 2 afleidingen

ERNSTIGE CARDIALE ISCHEMIE WAARVOOR INTERVENTIE

Instabiele angina met ECG veranderingen waarvoor ziekenhuisopname met revascularisatie procedures zoals PTCA* en CABG**, of overplaatsing naar ander centrum voor revascularisatie.

* PTCA: Percutane Transluminale Coronair Angioplastiek

** CABG: Coronary Artery Bypass Graft

ERNSTIGE ISCHEMIE VAN DE ONDERSTE EXTREMITEITEN WAARVOOR INTERVENTIE

Ernstige ischemie met acute bedreiging van onderste extremiteit tot gevolg,
waarbij

1)

- continu ischemische pijnklachten, of
- neurologische gebreken, of
- inadequate capillaire circulation van de huid, of
- niet hoorbare arteriele flow signalen met Doppler van de arterieën in de
voeten,

2) ziekenhuisopname met interventie zoals

- thrombolytische therapie
- Katheter geleide thrombolytische therapie van een perifere arterie
- angioplastiek
- Percutanane transluminale angioplastiek van iliacale of femorale vaten
(of hoofdtakken)
- bypass chirurgie
- Chirurgische revascularisatie van de aorta of infra-inguinale arterieën
- amputatie
- Als gevolg van vasculaire insufficiëntie, onderverdeeld in:
 - o Major, proximaal tov transmetatarsale niveau
 - o Minor, distaal tov transmetatarsale niveau

BEROERTE

Nieuw ontstane neurologische afwijkingen mogelijk met vasculaire oorzaak met en

duur langer dan 24 uur. Bevestiging diagnose via CT / MRI scan wordt aangeraden maar is niet verplicht. Beroerte wordt ingedeeld naar etiologie

- ischemisch
- bloederig
- onbekend

TIA

Transient Ischemic Attack: nieuw ontstane neurologische afwijking die binnen 24 uur verdwijnt

DOOD:

Onderverdeeld in cardiovasculair en non-cardiovasculair. Alle overlijdensgevallen met een duidelijke cardiovasculaire oorzaak inclusief bloeding of onbekende oorzaak worden gezien als cardiovasculair. Alleen overlijdensgevallen als gevolg van een gedocumenteerde niet-cardiovasculaire oorzaak (bijvoorbeeld kanker) worden gezien als niet-cardiovasculair.

Secundaire uitkomstmaten

LEVENSBEDREIGENDE BLOEDINGSCOMPLICATIE

Fatale of intra-craniale bloedingen, of bloedingen waarvoor chirurgische interventie of minimaal 4 transfusies (bloed / plasma expanders) noodzakelijk

NIET LEVENSBEDREIGENDE BLOEDINGSCOMPLICATIE, GEMIDDELD OF KLEIN

Bloedingen waarvoor 3 transfusies (bloed / plasma expanders) of minder noodzakelijk zijn worden als gemiddeld beschouwd. Bloedingen waarvoor geen

transfusies noodzakelijk zijn, maar wel leiden tot tijdelijk staken van onderzoeks medicatie en / of aspirine worden als klein beschouwd.

TERTIAIRE ONDERZOEKSVARIABLEN/UITKOMSTMATEN:

Identificatie van Pre-operatieve risicofactoren voor het ontstaan van een primaire uitkomst

Identificatie van nieuwe biomarkers die het ontstaan van een primair eindpunt voorspellen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Trombose is de onderliggende oorzaak van het acuut coronair syndroom en wordt veroorzaakt door het loslaten van een arterosclerotische plaque. Aspirine vermindert het risico dat deze plaque loslaten. Hierdoor is het risico op acute hartdood of een myocard infarct kleiner. Echter, het risico op het ontstaan van deze events is nog steeds substantieel, zowel op de korte als lange termijn. Clopidogrel, een thienopyridine derivaat, is een trombocytenaggregatieremmer en remt de bloedplaatjes aggregatie, geïnduceerd door adenosine diphosphate. Hierdoor vermindert het aantal ischemische events. De combinatie van dit medicijn met aspirine (blokkeert de thromboxane gemedieerde route van bloedplaatjes aggregatie) kan extra bescherming bieden tegen hartschade.

Patiënten die een vaatoperatie ondergaan hebben een verhoogd risico op cardiovasculaire complicaties, zowel peri-operatief als op de lange termijn. Ondanks intensieve pre-operatieve risicoanalyse op coronairlijden, consistente medicamenteuze behandeling en zo nodig coronaire revascularisatie, is er bij ongeveer 20% van de patiënten sprake van peri-operatieve hartschade met een Troponine T stijging in het bloed. Vaak hebben patiënten hierbij geen cardiale klachten. De lange termijn prognose van deze patiëntengroep is slecht, 25% van de patiënten overlijdt binnen 1 jaar post-operatief, meestal als gevolg van

cardiale complicaties.

Studies bij niet-chirurgische patiënten met acuut coronair syndroom tonen dat behandeling met clopidogrel naast aspirine de cardiovasculaire uitkomst kan verbeteren. In de CURE trial (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) zijn 12.562 patiënten gerandomiseerd met symptomen passend bij het acuut coronair syndroom. Binnen 24 uur na het ontstaan van de klachten werd begonnen met behandelen: clopidogrel of placebo naast de standaard behandeling met Aspirine gedurende 3 tot 12 maanden. Deze trial toont dat clopidogrel geassocieerd is met een relatieve risicoreductie van 20% ten opzicht van hartdood, hartinfarct of beroerte.

Routinematig worden patiënten, die een grote vaaroperatie ondergaan, behandeld met een laag moleculaire heparine, een statine en aspirine. Het toevoegen van clopidogrel aan deze standaardmedicatie kan voor deze patiënten voordelig zijn. Het ontstaan van bloedingscomplicaties is een punt van groot belang. In de CASPAR-trial is onderzocht of door toevoeging van clopidogrel aan de standaard medicatie de perifere circulatie verbetert bij 801 patiënten met perifere arteriële bypass grafts. In deze trial is een incidentietoename van bloedingscomplicaties van 1.2 naar 2.1% geobserveerd bij patiënten additief behandeld met clopidogrel. De incidentie levensbedeigende bloedingscomplicaties toonde geen significante stijging. Recent is in het Erasmus Medisch Centrum onderzoek gedaan naar patiënten die een vaatoperatie moesten ondergaan en recentelijk gestent waren in een coronair arterie. Deze studie toonde dat het continueren van bloedverdunnende medicatie niet leidde tot meer bloed transfusies.

Deze studie is gericht op het additieve effect van clopidogrel naast behandeling met aspirine bij patiënten met een hoog cardiaal risico profiel die een vaatoperatie hebben ondergaan. Gekeken wordt naar de veiligheid van deze duo-therapie en cardiale uitkomsten op de lang termijn.

Doel van het onderzoek

Doel 1)

Bepalen of behandeling met clopidogrel naast aspirine superieur is ten opzichte van behandeling met alleen aspirine

- bij patiënten die een vaatoperatie ondergaan met met post-operatief
- o een troponine T stijging
- o geen cardiale klachten

Doel 2)

Bepalen wat de invloed is van clopidogrel op bloedings complicaties

- bij patiënten die een vaatoperatie ondergaan met met post-operatief
- o een troponine T stijging
- o geen cardiale klachten

Doel 3) Pre-operatieve risicofactoren beschrijven met een voorspellende waarde op het ontstaan van de uitkomstmaten bij deze patiëntengroep

Doel 4) Nieuwe biomarkers ontdekken die een voorspellende waarde hebben op het ontstaan van de uitkomstmaten bij patiëntengroep

Onderzoeksopzet

PATIENTEN SELECTIE:

Op de polikliniek vaatchirurgie worden alle patiënten gescreend en beoordeeld voor mogelijke inclusie in het onderzoek. Patiënten die voldoen aan één van de inclusie criteria, en waarop geen exclusie criteria toepasbaar zijn, worden gevraagd te participeren in het onderzoek. Nadat 'informed consent' is verkregen, wordt alle data van de patiënt bewaard in de studie database.

Patiënten die post-operatief geen troponine stijging hebben, worden niet gerandomiseerd. Echter, de data van deze patiënten blijft opgeslagen in de database opgeslagen. De patiënten worden routinematige teruggezien op de polikliniek. De data verkregen van deze patiënten wordt gebruikt voor doel 3 van dit onderzoek.

Patiënten die post-operatief een troponine stijging hebben zonder klachten die wijzen op cardiale ischemie worden dubbelblind gerandomiseerd in twee groepen: Groep 1 = Clopidogrel 75 mg eenmaal per dag (met eenmalige oplaaddosis van 300mg) + aspirine, Groep 2 = aspirine.

PRE-OPERATIEF BELEID:

Pre-operatief beleid wordt uitgevoerd volgens de huidige ACC/AHA richtlijnen en omvat minimaal het volgende:

Van alle patiënten zullen de volgende risicofactoren worden beoordeeld

1. leeftijd > 70 jaar
2. Angina pectoris in de voorgeschiedenis of recent / heden aanwezig
3. Myocard infarct in de voorgeschiedenis
4. Transient ischemic attack (TIA) of cerebrovascular accident (CVA) in de voorgeschiedenis
5. Congenitaal hart falen in de voorgeschiedenis of recent / heden aanwezig
6. Diabetes mellitus, insuline afhankelijk of insuline onafhankelijk
7. Nierinsufficiëntie (Kreatinine > 160 mmol/l) en kreatinine klaring
8. Hypertensie in de voorgeschiedenis of recent / heden aanwezig
9. Chronic obstructive pulmonary disease

Bloed bepalingen:

Bij alle patiënten zullen de volgende bloedbepalingen pre-operatief worden verricht.

1. NT-proBNP
2. Nuchter glucose

3. Troponine T
4. Total cholesterol, LDL, HDL, triglyceriden
5. High-sensitive CRP
6. Interleukin-6, sTNF-alfa
7. 10 ml bloed

Echocardiografie:

Alle patiënten zullen pre-operatief een echo van het hart krijgen. Gekeken wordt naar:

1. Linker ventrikel functie
2. Wandbewegingsstoornissen
3. Klep afwijkingen

Dobutamine stress test:

Patiënten die doorverwezen worden voor een dobutamine stress test hebben 3 of meer van de volgende cardiale risicofactoren: hartinfarct, beroerte, angina pectoris, congenitaal hartfalen, nierinsufficiëntie, leeftijd > 70 jaar).

Patiënten met aanwijzingen voor een hoofdstam stenose (LAD) zullen eerst coronaire revascularisatie ondergaan.

Electrocardiografie:

Bij alle patiënten wordt pre-operatief een electrocardiogram verricht.

Enkel-arm index:

Bij opname wordt bij alle patiënten een enkel-arm index gedaan.

Medicamenteuze therapie:

Alle patiënten zonder contra indicaties zullen behandeld worden met de volgende medicijnen:

1. Beta-blocker, bij voorkeur bisoprolol, gedoseerd op een streef hartritme van 60/65 per minuut
2. Statine, bij voorkeur fluvastatine XL 80mg
3. Aspirine
4. Protonpomp remmer, bij voorkeur pantoprazol 40mg

PERI-OPERATIEF BELEID:

Peri-operatief beleid wordt verricht volgens de huidige ACC/AHA richtlijnen en omvat minimaal het volgende:

1. Troponine T bepaling, 1x pre-operatief en op dag 1, 2, 3 en 7 post-operatief
2. ECG op dag 1, 3, en 7 post-operatief of op indicatie
3. Als er sprake is van een troponine stijging zonder cardiale klachten vindt randomisatie van patiënten plaats in een clopidogrel of placebo groep. Er wordt gebruik gemaakt van een randomisatie lijst verkregen via de computer.
4. In het geval dat adequate medicamenteuze therapie niet oraal toegediend kan worden, vindt intraveneuze toediening van de beta-blokker plaats en wordt zo snel gestart met orale toediening van de statine en aspirine.

BELEID NA ONTSLAG:

Patiënten worden behandeld volgens de huidige ACC/AHA richtlijnen. Echter, de follow up bevat minimaal 4 controle bezoeken post-operatief, na 30 dagen, 3 maanden, 6 maanden en 12 maanden.

Gedurende deze bezoeken worden de case record forms volledig bijgewerkt en de aanwezigheid van vooraf gedefinieerde uitkomstmaten beoordeeld.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Indien proefpersoon in de perioperatieve setting een troponine stijging ontwikkeld, zonder dat er sprake is van ECG afwijkingen of klachten van pijn op de borst, zal proefpersoon gerandomiseerd worden voor wel of geen aanvullende behandeling met clopidogrel bovenop de standaard behandeling.

Inschatting van belasting en risico

BELASTING:

Aantal bloedafnames: geen extra belasting in kader van onderzoek

Aantal bezoeken bij arts: geen extra belasting in kader van onderzoek

lichamelijk onderzoek: in kader van ziekenhuisopname en operatie, geen extra belasting in kader van het onderzoek

RISICO:

Patiënten die behandeld worden met clopidogrel naast aspirine hebben een verhoogd risico op niet-levensgevaarlijke bloedingen en evt op (bloed)transfusies. Studies (zie achtergrond van het onderzoek) tonen geen verhoogd risico van levensgevaarlijke bloedingen.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr Molewaterplein 40
3015 GD Rotterdam
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr Molewaterplein 40

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 boven de 18 jaar
- 2) patiënten ondergaan een van de volgende vaatoperaties
 - Herstel abdominaal aneurysma
 - Herstel abdominale aorta stenose
 - Femoropopliteale bypass chirurgie, boven en onder de knie
- 3) Asymptotisch Troponin T stijging tijdens of na de operatie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Actieve bloeding
- 2) Onbehandelde linker coronaire hoofdstamstenose
- 3) Actieve cardiale afwijking zoals instabiele angina pectoris, actief chronisch hartfalen, ernstige hartritmestoornissen, symptomatisch hartklep lijden minder dan 6 maanden geleden
- 4) Pre-operatief positief troponine T
- 5) Geen mogelijkheid tot orale inname Clopidogrel
- 6) Duidelijke indicatie voor langdurig gebruik Clopidogrel
- 7) Bekende allergie / intolerantie voor Clopidogrel
- 8) Nierinsufficiëntie waarvoor dialyse behoeftig
- 9) Significante leverfunctie stoornissen (i.e. ALAT, ASAT >3x ULN)
- 10) Kanker met een levensverwachting < 6 maanden
- 11) Verwachte non-compliance voor Clopidogrel

- 12) Overmatig alcohol gebruik
- 13) Zwangerschap, of geplande zwangerschap
- 14) Onvermogen tot afgeven 'informed consent'

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind

Doel: Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-04-2009
Aantal proefpersonen:	500
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:	03-11-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-01-2009
Soort: Eerste indiening
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: 29444

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2008-004016-12-NL
CCMO	NL22179.078.08
OMON	NL-OMON29444