

Onderhoud van bloedplaatjes remming met cangrelor na het stoppen van thienopyridines bij patiënten die een operatie ondergaan: de BRIDGE studie

Gepubliceerd: 01-04-2010 Laatste bijgewerkt: 03-05-2024

De primaire hypothese in dit onderzoek is dat een cangrelor infuus het streefniveau van bloedplaatjes remming zal handhaven (>60% inhibitie) na het stoppen van een thienopyridine (clopidogrel of ticlopidine) bij patiënten die wachten op een...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON34815

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BRIDGE

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

Synoniemen aandoening

bloedplaatjes remming

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medicines Company

Overige ondersteuning: financiering op basis van contract met industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: acuut coronair syndroom, bloedplaatjesremming, CABG, thienopyridine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van deze studie is het behoud van bloedplaatjes remming van meer dan 60% in 80% van de patientenstalen zoals bepaald door VerifyNow™ P2Y12 test gemeten tijdens cangrelor infuus voor de operatie.

Secundaire uitkomstmaten

Het belangrijkste veiligheid eindpunt van de studie is het ontbreken van excessief CABG gerelateerd bloeden. Overmatig CABG gerelateerd bloeden wordt gedefinieerd als het voorkomen van een van de volgende 3 componenten tijdens de CABG procedure tot ontslag uit het ziekenhuis:

- nieuw chirurgisch onderzoek
- 24 uur CT output van > 1,5 liter
- Incidentie van PRBC transfusies >4 eenheden

Bijkomende secundaire eindpunten van deze studie zijn:

- Verschil tussen cangrelor en placebo behandeling in termen van het percentage van de totale patiëntenstalen met ten minste 60% remming van de trombocytenaggregatie, zoals bepaald door VerifyNow™ P2Y12 test
 - Percentage van de patiënten die ten minste 60% remming van bloedplaatjes behouden in het laatste bloedstaal voor de operatie waarbij de behandeling nog wordt toegedient.
 - CABG-gerelateerd bloeden (TIMI, GUSTO, ACUITY) tot 7 dagen na CABG of ontslag
- 2 - Onderhoud van bloedplaatjes remming met cangrelor na het stoppen van thienopyrid ... 2-05-2025

indien dit eerder plaatsvindt.

- Alle bloedtransfusies tot 7 dagen na CABG of ontslag uit het ziekenhuis, hetgeen het eerst voorkomt.

Aanvullende veiligheidsinformatie:

- Incidentie van bloeden van randomisatie tot stoppen van de studiemedicatie (TIMI, GUSTO, ACUITY)
- Incidentie van de combinatie van de ischemische gecombineerde eindpunt door dood, MI, beroerte of noodzaak van dringende revascularisatie binnen 30 dagen na een operatie
- Incidentie van de gecombineerde ischemische eindpunt door dood, MI, beroerte of noodzaak voor dringende revascularisatie vanaf het moment van randomisatie tot het stoppen van de studiemedicatie.
- Incidentie van bijwerkingen en ernstige ongewenste voorvallen tot 7 dagen na CABG of ontslag hetgeen het eerst voorkomt.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tweevoudige anti-bloedplaatjes behandeling met clopidogrel en aspirine vermindert de klinische ischemische gebeurtenissen en verbetert de resultaten voor patiënten met acute coronaire syndromen (ACS). Echter, zowel aspirine en clopidogrel zijn onomkeerbare bloedplaatjes-antagonisten die de functie van bloedplaatjes remmen voor het leven van de bloedplaatjes. Dit is belangrijk voor eventuele bloedingen bij patiënten die een coronaire bypassoperatie (CABG) moeten ondergaan. Ook de huidige ACC / AHA en de thoracale chirurgie vereniging (STS) richtlijnen bevelen beëindiging van clopidogrel aan voor niet dringende cardiale chirurgische ingrepen om bloedingsrisico's te minimaliseren. Aan de andere kant, terwijl er risico's verbonden zijn met de vroege start van de

onomkeerbare anti-plaatjes therapie in ACS patiënten die een chirurgische revascularisatie vereisen, is er eveneens een voordeel van P2Y12 remming onder de vorm van verminderde trombotische gebeurtenissen voorafgaand aan CABG. Daarom, ook al vergroot het toediening van clopidogrel voor CABG het risico op bloedingen, bloedplaatjes P2Y12 remming lijkt ischemische gebeurtenissen te voorkomen bij patiënten die CABG vereisen.

Er zijn andere klinische situaties waarbij het wenselijk zou zijn het vermogen om voldoende P2Y12 remming te behouden met snelle omkeerbaarheid. Zo worden patiënten met drug elurende stents behandeld met aspirine en clopidogrel om stent trombose te voorkomen.

Indien deze patiënten een chirurgische ingreep vereisen, zal het stopzetten van clopidogrel het risico voor ischemische gebeurtenissen of stent trombose verhogen, terwijl het behouden van onomkeerbare bloedplaatjes remming met aspirine en een thienopyridine leidt tot onaanvaardbare bloedingsrisico tijdens operatie. Bovendien kan stopzetting van clopidogrel het aantal ischemische gebeurtenissen op korte termijn verhogen door een "rebound" effect van de bloedplaatjesactiviteit. Momenteel zijn er geen kortwerkende plaatjesaggregatie remmers beschikbaar die het remming van bloedplaatjes voor operatie behouden zonder bloeding complicaties te verhogen tijdens de operatie. Mogelijk zou effectieve bloedplaatjes remming met een ultra kort werkende bloedplaatjes remmer gedurende de onthouding van clopidogrel patiënten beschermen tegen ischemische gebeurtenissen en cangrelor behoudt eveneens de normale hemostase tijdens de operatie. We veronderstellen dat de omkeerbare, ultra kortwerkende P2Y12 bloedplaatjes remmer cangrelor een veilig en effectief geneesmiddel kan zijn voor patiënten als alternatief voor de onomkeerbare antithrombotica clopidogrel of ticlopidine tot de operatie.

Doel van het onderzoek

De primaire hypothese in dit onderzoek is dat een cangrelor infuus het streefniveau van bloedplaatjes remming zal handhaven (>60% inhibitie) na het stoppen van een thienopyridine (clopidogrel of ticlopidine) bij patiënten die wachten op een operatie.

Onderzoekopzet

Deze studie is een fase II, prospectieve, gerandomiseerde, dubbelgeblindeerde, multi-centrische studie bij patiënten die stoppen met inname van thienopyridine en een niet-dringende coronaire bypassoperatie (CABG) ondergaan. Het proces zal bestaan uit twee fasen.

Fase I: Open label periode:

Cangrelor IV infuus, zal worden toegediend aan een cohort van 5 patiënten in een stapsgewijze manier op vooraf vastgestelde doses (0,5 µg / kg / min, 0,75 µg / kg / min, 1,0 µg / kg / min en 1,5 µg / kg / min) tot

bloedplaatjesinhibitie gemeten door VerifyNow groter is dan 60% in 80% van de stalen of een dosis van 2,0 µg / kg / min is bereikt.

De eerste reeks van de patiënten krijgt een infuus van 0,5 µg / kg / min. Als bloedplaatjes inhibitie gemeten door VerifyNow niet groter is dan 60%, in meer dan 80% van de patiëntenstalen dan zal een tweede reeks van 5 patiënten 0,75 µg / kg / min IV infuus worden toegediend. Indien remming van de trombocytenaggregatie zoals gemeten door VerifyNow™ P2Y12 wederom niet consequent >60% is, zal de derde set van 5 patiënten een 1.0 µg / kg / minuten infuus worden toegediend, gevolgd door een vierde set van 5 patiënten die een 1,5 µg / kg / minuut infuus krijgt, indien nodig. Als bloedplaatjes inhibitie gemeten door VerifyNow™ P2Y12 nog steeds ≤ 60% zal men beslissen om 2.0 µg/kg/min te gebruiken.

Fase II: Geblindeerd, gerandomiseerde periode:

een enkelvoudige dosis van cangrelor infuus of overeenkomstig placebo, variërend van 0,5 µg / kg / min tot 2,0 µg / kg / min IV infusie (afhankelijk van de resultaten van de fase I evaluatie) of overeenkomstig placebo.

Tot 200 patiënten zullen worden wereldwijd gerandomiseerd worden in ongeveer 30 centra. Geïnformeerde toestemming zal worden verkregen van patiënten die voldoen aan de inclusiecriteria vóór de opstarting van onderzoekspecifieke procedures. Patiënten die in aanmerking komen worden gerandomiseerd volgens cangrelor plus standaardbehandeling versus placebo plus standaardbehandeling in een 1:1 verhouding.

Patiënten worden gerandomiseerd in twee armen. In de eerste arm zullen de patiënten alleen standaardbehandeling ontvangen, waarin de thienopyridine is stopgezet nadat de noodzaak van chirurgie is vastgesteld en een placebo-infuus wordt toegediend.

In de tweede arm zal een cangrelor infuus gestart worden in aanvulling op de standaardbehandeling wanneer de thienopyridine is stopgezet nadat de noodzaak van chirurgie is vastgesteld. Het infuus(cangrelor of overeenkomstig placebo) zal worden toegediend gedurende de hele pre-operatieve periode.

Het wordt aanbevolen dat patiënten 5 dagen wachten na het stoppen van clopidogrel voordat ze een operatie ondergaan (in overeenstemming met ACC / AHA en STS richtlijnen), maar de timing van de operatie zal worden overgelaten aan het oordeel van de onderzoeker met een toegestane maximum van 7 dagen infuus.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Niet van toepassing

Inschatting van belasting en risico

Zeven Fase I , vijf Fase II en twee Fase III studies zijn afgerond tot op heden, waarin ongeveer 7600 proefpersonen werden blootgesteld aan cangrelor. Het belangrijkste risico in verband met anti-plaatjes therapie is bloeden. Preklinische studies heeft renale toxiciteit aangetoond bij ratten bij

intraveneus infuus toediening in een dosis van 25 µg / kg / min gedurende 1 maand of toediening bij honden bij de dosis van 60 µg / kg / min gedurende 1 week.

Een maand na het stoppen van een soortgelijk cangrelor infuus waren de histopathologische veranderingen echter volledig reversibel. De vroege tekenen van renale toxiciteit kan worden gecontroleerd (toename van de serum creatinine in plasma) voordat histopathologische veranderingen worden waargenomen.

Relevante risico's en voordelen van cangrelor worden uitvoerig beschreven in de cangrelor Investigator Brochure (cangrelor Investigator's Brochure, 2010).

Contactpersonen

Publiek

Medicines Company

8 Sylvan Way
NJ 07054 Parsippany
US

Wetenschappelijk

Medicines Company

8 Sylvan Way
NJ 07054 Parsippany
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. Schriftelijke toestemmingsverklaring geven voorafgaand aan elke studie gerelateerde procedure
2. Minstens 18 jaar oud.
3. niet dringende coronaire arterie bypass operatie(CABG) , niet eerder dan 48 uur na randomisatie, maar niet langer dan 7 dagen na randomisatie, patiënt dient in het ziekenhuis te blijven tot de geplande CABG.
4. Hebben een thienopyridine (ten minste 75 mg clopidogrel of 500 mg ticlopidine) ontvangen, binnen 48 uur voorafgaand aan deelname aan de studie, voor de behandeling van een acuut coronair syndroom of als preventieve lange termijn therapie na drug-eluerende stent behandeling.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bevestiging van vermoedelijke zwangerschap (vrouw in de vruchtbare leeftijd) of vrouwen die borstvoeding geven
2. Cerebrovasculair accident binnen het jaar
3. Intracraniale neoplasma of voorgeschiedenis van intracraniale chirurgie
4. Voorgeschiedenis van hemorragische diathese
5. Thrombocytopenie (thrombocyten aantal van minder dan 100.000 / μ L)
6. Gekende International Normalized Ratio (INR) hoger dan 1,5 bij screening.
7. dialyse behandeling vereist (hemodialyse of peritoneale)
8. geschatte Glomerulaire filtratiesnelheid eGFR<30 ml / min
9. Toediening van abciximab binnen 24 uur na randomisatie of toediening van eptifibatide of tirofiban binnen 12 uur na randomisatie.
10. Plannen om verder te gaan met orale anticoagulantia, thienopyridine of GPIIb / IIIa antagonist therapie in de pre-operatieve periode.
11. gelijktijdige hartklepoperatie
12. Weigering voor ontvangen van bloedtransfusie
13. Ontvangst van fibrinolytische therapie in de 12 uur voorafgaand aan randomisatie
14. Allergie, overgevoeligheid of contra-indicatie voor cangrelor, mannitol, sorbitol, of microkristallijne cellulose
15. Hoge waarschijnlijkheid van onbeschikbaarheid voor follow-up
16. Deelname aan andere klinische studies met betrekking tot de beoordeling van andere geneesmiddelen voor onderzoek of apparaten binnen 30 dagen van randomisatie
17. Elke ziekte of aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, de patiënt in een onnodig risico zou plaatsen bij deelname aan het onderzoek

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	27-12-2010
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cangrelor voor injectie
Generieke naam:	Cangrelor

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United

	(Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2008-001135-35-NL
CCMO	NL31843.100.10