

Het effect van opioïden op P2Y12 receptor remming bij patiënten met een ST-Elevatie Myocard Infarct, die vooraf worden behandeld met Ticagrelor in gemalen vorm..

Gepubliceerd: 17-07-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doelstelling: Het doel van de studie is om aan te tonen dat: STEMI-patiënten die zijn behandeld met gemalen ticagrelor en paracetamol, een betere remming van de bloedplaatjesaggregatie hebben, na primaire PCI, dan patiënten die vooraf...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44492

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ON-TIME-3

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

Synoniemen aandoening

hartinfarct, Myocard infarct

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Isala Klinieken

Overige ondersteuning: Astra Zeneca, Bedrijven

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ambulance, P2Y12 Receptor remming, STEMI, Ticagrelor

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het doel van de studie is om aan te tonen dat: STEMI-patiënten die behandeld zijn met gemalen ticagrelor 180 mg en paracetamol 1000mg, een betere remming van de bloedplaatjesaggregatie hebben, na primaire PCI, dan patiënten die vooraf behandeld zijn met gemalen ticagrelor 180 mg en fentanyl 1-2 mcg/kg met een maximum van 4 mcg/kg

Dit wordt gemeten door het bepalen van het niveau van de bloedplaatjesreactiviteitsseenheden (platelet reactivity units (PRU)) bij T2 (direct na-PCI of 1 uur na de angiografie) en door het percentage "High on Platelet Reactivity" (HPR) gedefinieerd als een PRU > 208 bij T2.

Secundaire uitkomstmaten

- aantonen dat paracetamol niet inferieur is aan fentanyl bij de pijnreductie bij STEMI-patiënten. De mate van pijn wordt bepaald met behulp van de Numeric Rating Score (NRS).
- het niveau van bloedplaatjesaggregatie remming (PRU) bij T1, T3 en T4.
- het percentage "High on Platelet Reactivity" (HPR) gedefinieerd als een PRU >208 bij T1, T3 en T4.

- het niveau van de actieve metaboliet van een van ticagrelor en AR-C124910XX gemeten in het bloedplasma, bij T1, T2, T3 en T4.
- omvang van ST-segmentafwijking (*70% ST-segmentresolutie) pre-PCI en 1 uur post-PCI.
- TIMI-flow 3 in het infarct gerelateerde kransslagvat bij initiële angiografie.
- benodigde extra fentanyl bij patiënten die gerandomiseerd zijn naar paracetamol.
- MACE en stent trombose gemeten tijdens de 30 dagen follow-up.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Snelle en nauwkeurige bloedplaatje remming is een belangrijk therapeutisch doel bij de acute behandeling van patiënten met ST-segment-elevatie myocardiinfarct (STEMI). Bloedplaatjes remmende effecten geïnduceerd door normale orale P2Y₁₂ receptor antagonisten, bijvoorbeeld ticagrelor, worden vertraagd bij STEMI patiënten die een primaire percutane coronaire interventie ondergaan (primaire PCI). Deze effecten kunnen worden toegeschreven aan een verminderde resorptie. Deze verminderde resorptie heeft wederom invloed op de farmacokinetiek (PK) en farmacodynamica (PD) van (deze) geneesmiddelen. Een ander therapeutisch doel bij de acute behandeling van STEMI is vermindering van stress en het vrijkomen van catecholaminen, waardoor de balans tussen de vraag naar en de toevoer van zuurstof, door pijnstilling zoals fentanyl of morfine, wordt verbeterd. Tot op heden zijn er geen studies die specifiek de PD-invloeden van fentanyl op bloedplaatjes remming hebben bestudeerd bij STEMI-patiënten die vooraf worden behandeld met gemalen ticagrelor tabletten.

In de ON-TIME-3 studie proberen we daarom de invloed van fentanyl op de bloedplaatjes remming aan te tonen bij STEMI-patiënten die vooraf worden behandeld met gemalen ticagrelor in de ambulance.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Het doel van de studie is om aan te tonen dat: STEMI-patiënten die zijn behandeld met gemalen ticagrelor en paracetamol, een betere remming van de bloedplaatjesaggregatie hebben, na primaire PCI, dan patiënten die vooraf

behandeld zijn met gemalen ticagrelor en fentanyl.

Secundaire doelstelling (en):

- aantonen dat paracetamol niet inferieur is aan de behandeling met fentanyl bij de pijnreductie bij STEMI-patiënten
- om aan te tonen dat STEMI-patiënten, die vooraf in de ambulance behandeld zijn met gemalen ticagrelor 180 mg en paracetamol, een betere remming van de bloedplaatjesaggregatie hebben dan patiënten die vooraf behandeld werden met gemalen ticagrelor 180 mg en fentanyl op de tijdstippen: (T1, T3, T4).
- Om aan te tonen dat STEMI-patiënten, die vooraf in de ambulance zijn behandeld met gemalen ticagrelor 180 mg en paracetamol, een hoger niveau van de actieve metaboliet van ticagrelor en AR-C124910XX, gemeten in het bloedplasma, hebben dan patiënten die vooraf behandeld werden met gemalen ticagrelor 180 mg en fentanyl bij de vier tijdspunten: (T1, T2, T3, T4).
- om aan te tonen dat de behandeling met gemalen ticagrelor en paracetamol niet inferieur is aan de behandeling met gemalen ticagrelor en fentanyl bij de volgende eindpunten:
 - omvang van de ST-segmentafwijking pre-PCI en 1 uur post-PCI,
 - trombolysen en bloedflow (TIMI-stroom) graad 3 in het aangedane kransslagvat in de culprit bij initiële angiografie,
 - ernstige bijwerkingen (MACE) en stenttrombose gemeten bij de 30 dagen follow-up.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, prospectief, gerandomiseerd, onderzoeker-geïnitieerd open-label onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden krijgen allen gemalen ticagrelor 180 mg en worden gerandomiseerd na intraveneuze toediening van: - paracetamol 1000 mg of - fentanyl 1-2 mcg/kg maximaal te titreren tot 4 mcg/kg

Inschatting van belasting en risico

Bloedbepalingen voor het testen van bloedplaatjesfunctie en het niveau van de actieve metaboliet van ticagrelor, met behulp van de Verify Now P2Y12-analyse (Accumetrics, San Diego, Californië), wordt op vier tijdstippen uitgevoerd:

- 1: bij aankomst op het cathlab
- 2: direct post-primaire PCI of 1 uur na coronaire angiografie wanneer er geen

PCI werd uitgevoerd

- 3: drie uur na primaire PCI inclusief elektrocardiogram (ECG) of 2 uur na coronaire angiografie
- 4: zes uur post-primaire PCI of 7 uur post-coronaire angiografie

De eerste en tweede bloedmonsters worden verkregen via de catheter die wordt gebruikt tijdens coronaire angiografie; De patiënten zullen hierdoor niet extra belast worden. Het laatste (4e) bloedmonster dat voor deze test wordt gebruikt, wordt tegelijkertijd verkregen bij andere routinematige bloedafnames die gebruikelijk zijn bij de behandeling van een myocardinfarct.

De volgende verrichtingen zijn niet routinematige activiteiten die extra plaatsvinden in het kader van het onderzoek:

- tijdens de follow-up; 1 uur na primaire PCI of 2 uur na coronaire angiografie, wordt een extra bloedmonster afgenomen. Alleen voor deze afname zal de patiënt extra geprikt worden (venapunctie).
- één maand na randomisatie wordt telefonisch contact opgenomen met de patiënten om te vragen hoe hun herstel thuis verloopt.

Extra risico:

- een extra venapunctie zorgt voor een zeer minimaal verhoogd risico op het krijgen van een bloeding of infectie op de punctieplaats.

Contactpersonen

Publiek

Isala Klinieken

Dokter van Heesweg 2
Zwolle 8025 ASB
NL

Wetenschappelijk

Isala Klinieken

Dokter van Heesweg 2
Zwolle 8025 ASB
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 ≥ 18 jaar
2. verwezen door ambulance verpleegkundigen naar Isala (Zwolle) of Zuyderland Ziekenhuis (Heerlen)
3. gediagnosticeerd in de ambulance met een STEMI gedefinieerd als:
 - aanhoudende pijn op de borst > 30 minuten en < 12 uur duur en
 - ST-segment elevatie $> 0,1$ mV in ten minste 2 aangrenzende afleidingen
4. pijn op de borst met een pijn score (NRS) ≥ 4
5. de patiënt is geïnformeerd over de aard van de studie, de patient stemt in met de daaruit volgende verplichtingen. Heeft mondelinge toestemming voor studie deelname gegeven in de prehospital fase gevolgd door schriftelijke informatie verstrekking en getekende toestemmingverklaring in het ziekenhuis

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. presentatie met cardiogene shock; gedefinieerd als:
 - systolische bloeddruk < 90 mmHg en
 - hartslag > 100 / min en
 - perifere zuurstofverzadiging $< 90\%$ (zonder zuurstoftoediening)
2. patiënten met een maagsonde in situ of een maagsonde nodig hebben
3. patiënten die fentanyl of paracetamol < 2 uur vóór randomisatie hebben ontvangen
4. patiënten die al behandeld worden met P2Y12-remmers (ticagrelor, clopidogrel of prasugrel)
5. patiënten met recente grote bloedingscomplicaties of contra-indicatie voor dubbele antiplaatjes therapie:

- overgevoeligheid voor aspirine of ticagrelor
 - huidig **gebruik van (nieuwe) orale anticoagulatie (NOAC)
 - voorgeschiedenis met een verhoogde bloedingsnijging of stollingsstoornis
 - het weigeren van bloedtransfusies
 - voorgeschiedenis met een hersentumor, aneurysma, arterioveneuze malformatie of hemorragische beroerte
 - voorgeschiedenis met een ernstige leverdysfunctie
6. heeft een orgaantransplantatie ondergaan of staat op een wachtlijst voor een orgaantransplantatie
7. patiënten die gedialyseerd worden
8. zwangere of borstvoeding gevende vrouw
9. patiënten die momenteel deelnemen aan een ander wetenschappelijk onderzoek met medicijnen
- en/of een medisch apparaat (device)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-02-2018
Aantal proefpersonen:	190
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Brilique

Generieke naam:	Ticagrelor
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fentanyl
Generieke naam:	Fentanyl
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Paracetamol (B. Braun) 10/mg/ml oplossing voor infusus
Generieke naam:	Paracetamol
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2017
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	EUCTR2017-002671-26-NL
CCMO	NL62462.075.17