

Kosteneffectiviteit van CYP2C19 genotypering gestuurde behandeling met trombocytenaggregatieremmers bij patiënten met een ST-geeeleved myocardinfarct, behandeld met acute percutane coronaire interventie met stentimplantatie: optimalisatie van de behandeling.

Gepubliceerd: 31-03-2011 Laatst bijgewerkt: 19-03-2025

Bepalen van de effectiviteit, veiligheid en kosten-effectiviteit van de op CYP2C19 genotype gebaseerde keuze voor clopidogrel of prasugrel/ticagrelor.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47500

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Farmacogenetica in STEMI

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

Synoniemen aandoening

hartaanval, myocardinfarct

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sint Antonius Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Subsidie ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: clopidogrel, farmacogenetica, prasugrel, STEMI

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het eerste primaire eindpunt is te bepalen of keuze van plaatjesremmende medicatie op basis van CYP2C19 non-inferieur is aan een behandelstrategie waarbij alle patiënten prasugrel of ticagrelor krijgen voor een gecombineerd eindpunt van overlijden, een nieuw myocardiinfarct, een bevestigde stenttrombose, CVA of PLATO major bloeding op 1 jaar na primaire PCI voor STEMI. Indien het non-inferiority eindpunt wordt behaald zal geanalyseerd worden voor superiority.

Tweede primaire eindpunt is te bepalen of keuze van plaatjesremmende medicatie op basis van CYP2C19 superieur is aan een behandelstrategie met alleen prasugrel of ticagrelor voor een gecombineerd eindpunt van PLATO major en minor bloeding.

Het primaire eindpunt met betrekking tot de farmaco-economische aspecten betreft kwaliteit van leven, medische kosten, berekenen van 'Quality adjusted life years' (QALY's) en totale kosten per gewonnen QALY levensjaar.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

Het vergelijken van een strategie met keuze van plaatjesremmende therapie op basis van CYP2C19 genotypering in vergelijking met een behandelstrategie waarbij iedere patiënt prasugrel of ticagrelor krijgt voorgeschreven voor de volgende klinische eindpunten, zowel los als in combinatie: overlijden, cardiovasculaire dood, cerebrovasculaire dood, hernieuwd myocardinfarct, bevestigde stenttrombose, waarschijnlijke stenttrombose, mogelijke stenttrombose, spoed target vessel revascularisatie, ziekenhuisopname voor ACS, of CVA na 30 dagen en 1 jaar, bij patiënten die een primaire PCI hebben ondergaan voor STEMI.

Het vergelijken van de veiligheid van een strategie met keuze van plaatjesremmende therapie op basis van CYP2C19 genotypering in vergelijking met een behandelstrategie waarbij iedere patiënt prasugrel of ticagrelor krijgt voorgeschreven voor de volgende safety eindpunten, los of gecombineerd: (non-)CABG-gerelateerde ernstige bloeding, ernstige bloeding, niet-ernstige bloeding, levensbedreigende bloeding, fatale bloeding, intracraniale bloeding, bloeding waarvoor transfusie noodzakelijk op 30 dagen en 1 jaar, bij patiënten die een primaire PCI hebben ondergaan voor STEMI. Verschillende bloedingsclassificaties zullen worden vergeleken (PLATO, TIMI en BARC) om vergelijking met eerder en toekomstig onderzoek mogelijk te maken.

Het vergelijken van een strategie met keuze van plaatjesremmende therapie op basis van CYP2C19 genotypering (verdeeld in patienten die geïnccludeerd zijn vóór de invoering van het tweede studieamendement en vanaf de invoering van het tweede studieamendement in protocol versie 05, 16-02-2012) met een behandelstrategie waarbij clopidogrel is gebruikt bij alle patiënten en een behandelstrategie waarbij prasugrel of ticagrelor is gebruikt bij alle patiënten, bij patiënten die een primaire PCI hebben ondergaan voor STEMI.

Het vergelijken van het aantal patiënten wat vroegtijdig stopt met het gebruik van plaatjesremmende therapie of wisselt van plaatjesremmende therapie in de groep waarbij keuze van plaatjesremmende medicatie op basis van CYP2C19 genotypering wordt verricht in vergelijking met een behandelstrategie waarbij iedere patiënt prasugrel of ticagrelor krijgt.

De studiegroep waarin clopidogrel wordt gebruikt in de controlearm zal worden vergeleken met de studiegroep waarin prasugrel/ticagrelor wordt gebruikt in de controlearm.

Tertiaire eindpunten:

Analyseren of gebruik van clopidogrel bij patiënten die geen drager zijn van een CYP2C19 allel geassocieerd met verminderde omzetting non-inferieur is aan het gebruik van prasugrel of ticagrelor in patiënten die wel drager zijn van zo'n allel, voor een los en gecombineerd klinisch eindpunt bestaande uit:

overlijden, cardiovasculaire dood, cerebrovasculaire dood, hernieuwd myocardinfarct, bevestigde stenttrombose, waarschijnlijke stenttrombose, mogelijke stenttrombose, spoed target vessel revascularisatie, ziekenhuisopname voor ACS, of CVA na 30 dagen en 1 jaar, bij patiënten die een primaire PCI hebben ondergaan voor STEMI.

Analyseren van de veiligheid van het gebruik van clopidogrel bij patiënten die geen drager zijn van een CYP2C19 allel geassocieerd met verminderde omzetting in vergelijking met prasugrel of ticagrelor in patiënten die wel drager zijn van zo'n allel, voor een los en gecombineerd klinisch eindpunt bestaande uit: (non-)CABG-gerelateerde ernstige bloeding, ernstige bloeding, niet-ernstige bloeding, levensbedreigende bloeding, fatale bloeding, intracraniale bloeding, bloeding waarvoor transfusie noodzakelijk op 30 dagen en 1 jaar, bij patiënten die een primaire PCI hebben ondergaan voor STEMI.

Analyseren van de invloed van genetische variaties op de reactie op clopidogrel, prasugrel en ticagrelor met betrekking tot de werking en veiligheid van de genoemde middelen, gebruik makend van een 'candidate gene approach', 'Genome wide association study' of (nieuwste generatie) sequensing.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Gebruik van plaatjesremmende medicijnen zoals clopidogrel, prasugrel of ticagrelor is cruciaal tijdens een percutane coronaire interventie (PCI) met

stentplaatsing en gedurende een jaar na de PCI om het optreden van atherothrombotische events te voorkomen. De nieuwste plaatjesremmende medicijnen, prasugrel en ticagrelor, werken beter ter voorkoming van atherothrombotische events vergeleken met clopidogrel, maar zorgen voor meer bloedingen. Clopidogrel wordt door CYP2C19 omgezet in zijn actieve metaboliet. Draggers van het CYP2C19*2 of *3 genpolymorfisme hebben een verminderde CYP2C19 capaciteit, waardoor clopidogrel minder effectief is bij CYP2C19*2 of *3 dragers. Voor deze patiënten is gebruik van prasugrel of ticagrelor een alternatief, omdat het plaatjesremmende effect van deze middelen niet beïnvloed lijkt te worden door CYP2C19 genpolymorfismen. De hypothese is dat een strategie waarin keuze van antistollingsmedicijn gebaseerd is op de uitslag van genotypering van CYP2C19 dezelfde klinische uitkomsten geeft in een gecombineerd eindpunt van atherothrombotische en bloedingsevents vergeleken met een behandelstrategie waarin iedere patiënt de nieuwe plaatjesremmende medicijnen voorgeschreven krijgt. De kosten zullen echter lager liggen.

Doel van het onderzoek

Bepalen van de effectiviteit, veiligheid en kosten-effectiviteit van de op CYP2C19 genotype gebaseerde keuze voor clopidogrel of prasugrel/ticagrelor.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde, open, multi center studie. Patiënten met een ST-segment elevatie myocardinfarct (STEMI) die meteen een PCI met stentplaatsing ondergaan worden gerandomiseerd naar genotype gestuurde keuze van plaatjesremmende medicatie (interventiegroep) of behandeling met prasugrel of ticagrelor (controlegroep). De plaatjesremmende therapie zal worden voorgeschreven voor 1 jaar na PCI, ongeacht studiegroep.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventiegroep wordt binnen 48 uur na PCI gegenotypeerd voor CYP2C19*2 en *3. Draggers van een *2 of *3-allel worden behandeld met prasugrel (1 maal daags 10 mg) of ticagrelor (2 maal daags 90mg) vanaf de dag na de interventie. Voor patiënten ouder dan 75 jaar of met een lichaamsgewicht van minder dan 60 kg zal de dosering van prasugrel worden gehalveerd naar 1 maal daags 5 mg. Patiënten zonder het CYP2C19*2 of *3 allel worden behandeld met clopidogrel (1 maal daags 75mg). De controlegroep krijgt prasugrel of ticagrelor in een dosering gelijk aan de patiënten met CYP2C19*2 of *3 allel in de interventiegroep. De keuze tussen prasugrel en ticagrelor is aan de behandelend arts. De follow up duur is 1 jaar doormiddel van vragenlijsten. De plaatjesremmende therapie wordt voorgeschreven voor 1 jaar.

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor de patiënten zal bestaan uit het invullen van een follow-up

vragenlijst en van een kwaliteit van leven vragenlijst na 1,6 en 12 maanden.

Afhankelijk van de randomisatieuitslag worden patiënten behandeld met prasugrel/ticagrelor (routine zorg) of clopidogrel (als het resultaat van de genotypering wijst op volledige metabolisatie van clopidogrel). Gebruik van prasugrel en ticagrelor is geassocieerd met een afname van atherotrombotische events, maar een toename in bloedingsevents, in vergelijking met clopidogrel. In de literatuur bestaat de suggestie dat door patiënten te selecteren op basis van het resultaat van CYP2C19 genotypering het beste klinische resultaat kan worden bereikt, met betrekking tot atherotrombotische en bloedingsevents.

Contactpersonen

Publiek

Sint Antonius Ziekenhuis

Koekoekslaan 1
Nieuwegein 3435CM
NL

Wetenschappelijk

Sint Antonius Ziekenhuis

Koekoekslaan 1
Nieuwegein 3435CM
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) patiënten ouder dan 21 jaar met symptomen passend bij een acuut myocardinfarct. De symptomen moeten langer dan 30 minuten en minder dan 12 uur aanwezig zijn.
- 2) primaire PCI met stentplaatsing verricht

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) patiënt is niet in staat tot het geven van informed consent of heeft een levensverwachting van minder dan één jaar
- 2) actieve maligniteit met verhoogd bloedingsrisico naar de mening van de onderzoeker
- 3) vrouwen die zwanger zijn, in de afgelopen 90dagen zijn bevallen of die nog borstvoeding geven
- 4) trombolysie toegediend <24uur voor randomisatie of huidig gebruik van orale anticoagulantia
- 5) ernstige nierfunctiestoornis waarvoor dialyse noodzakelijk
- 6) ernstige hypertensie (systolische bloeddruk > 180mmHg of diastolische bloeddruk >110mmHg) op het moment van randomisatie
- 7) contra-indicatie voor gebruik van de antistollingsmedicatie of verhoogd risico op bloedingen naar de mening van de onderzoeker
- 8) cardiogene shock (systolische bloeddruk ≤80mmHg voor >30 minuten) of Intra-Aortale BallonPomp (IABP) geplaatst
- 9) grote operatie, ernstig trauma, botbreuk of orgaanbiopt in de laatste 90dagen voor randomisatie
- 10) klinisch significante afwijkingen in trombocytengetal of haemoglobine bij screening, naar de mening van de onderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep

Doel: Organisatorisch/zorgonderzoek

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 17-06-2011
Aantal proefpersonen: 2475
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: Efient
Generieke naam: Prasugrel
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Plavix
Generieke naam: Clopidogrel
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-03-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-08-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2017
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2019
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

ID: 24886

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2010-024667-40-NL
CCMO	NL35106.100.11
OMON	NL-OMON24886