

Peri-Operatieve ISchemische Evaluatie-3 Trial

Gepubliceerd: 04-07-2019 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Per-operatieve bloedingen in niet-cardiologische operatie is sterkt geassocieerd met het risico op cardiovasculaire complicaties en mortaliteit na 30 dagen. Resultaten uit eerdere trials suggereren dat intraveneuze toediening van TXA per-operatief...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Falen van de hartfunctie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48217

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

POISE-3

Aandoening

- Falen van de hartfunctie
- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

hartfalen, vaatlijden

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Population Health Research Institute

Overige ondersteuning: Population Health Research Institute;Canada

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bloeding, Per-operatieve bloeddruk, Vasculaire aandoening

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De co-primaire uitkomstmaat voor effectiviteit in de TXA trial is een samengestelde uitkomst van levensbedreigende bloeding, ernstige bloeding, en kritieke orgaanbloeding binnen 30 dagen na randomisatie.

De co-primaire uitkomstmaat voor veiligheid in de TXA trial is een samengestelde uitkomst van myocardinfarct, niet-hemorragische beroerte, perifere arteriële trombose, en symptomatische proximale veneuze trombo-embolie binnen 30 dagen na randomisatie.

De primaire uitkomstmaat voor de bloeddruk management trial is een samengestelde uitkomst van vasculair overlijden, en niet-fatale myocardinfarct, beroerte, en hartstilstand binnen 30 dagen na randomisatie.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten voor de TXA trial zijn:

1. een risico-baten uitkomst als samengestelde uitkomst van vasculair overlijden, en niet-fatale levensbedreigende, ernstige of kritieke orgaanbloeding, myocardinfarct, beroerte, perifere arteriële trombose, en symptomatische proximale veneuze trombo-embolie binnen 30 dagen na randomisatie;
2. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) ernstige bloeding;
3. BIMS;
4. MINS;

5. Myocardinfarct binnen 30 dagen na randomisatie.

De secundaire uitkomstmaten voor de bloeddruk management trial zijn:

1. Mortaliteit in het algemeen binnen 30 dagen na randomisatie;
2. MINS;
3. myocardinfarct binnen 30 dagen na randomisatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Wereldwijd ondergaan jaarlijks meer dan 200 miljoen volwassenen een grote niet-cardiologische operatie. Afgezien van de voordelen van de operatie, krijgt een substantieel deel van de patiënten te maken met ernstige complicaties. De Vascular events In non-cardiac Surgery patients cOhort evaluation (VISION) studie (een grote, internationale, prospectieve cohort studie waarin de complicaties na niet-cardiologische operatie geëvalueerd zijn) heeft aangetoond dat binnen een representatieve steekproef van 40,000 volwassenen die een niet-cardiologische operatie hebben ondergaan, 1.8% is overleden binnen 30 dagen na de operatie (vertrouwelijke data, nog niet gepubliceerd). In het VISION cohort werd ongeveer 25% van de sterfte veroorzaakt door per-operatieve bloeding (vertrouwelijke data, nog niet gepubliceerd).

Er bestaat bemoedigend, maar nog geen definitief bewijs dat tranexaminezuur (TXA) per-operatieve bloedingen kan voorkomen tijdens niet-cardiologische operaties. Daarnaast is TXA een anti-fibrinolytisch middel waarvoor in vivo data een relatie aantoont met thrombusformatie, en de veiligheid in protrombotische niet-cardiologische operaties is nog niet vastgesteld. Bewijs suggereert dat per-operatieve hypertensie geassocieerd is met cardiovasculaire complicaties. Ondanks variabiliteit tussen praktijken, bestaat standaardzorg uit het doorzetten van anti-hypertensie medicatie in de per-operatieve setting bij patiënten die chronisch behandeld worden. Ondanks het potentiële risico van per-operatieve hypertensie, bestaat ook bewijs dat per-operatieve hypotensie onafhankelijk geassocieerd is met sterfte in het algemeen en cardiovasculaire complicaties binnen 30 dagen na niet-cardiologische operatie.

Twee grote profylactische per-operatieve gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCTs) zijn uitgevoerd - de PeriOperative ISchemic Evaluation (POISE) en POISE-2 trials - waarin de effectiviteit van metoprolol, clonidine, en sapirine (ASA) geëvalueerd zijn. POISE en POISE-2 hebben aangetoond dat een onafhankelijke

associatie bestaat tussen per-operatieve bloeding en cardiovasculaire complicaties. In deze trials was klinisch relevante hypotensie onafhankelijk geassocieerd met myocardiinfarct, beroerte, acuut nierfalen, en overlijden. De POISE-3 trial is een grote internationale RCT van TXA versus placebo, waarin door middel van een partiëel factoriëel design de hypotensie-vermijdende strategie vergeleken wordt met een hypertensi-vermijdende strategie, bij patiënten die niet-cardiologische operatie ondergaan.

Doel van het onderzoek

Per-operatieve bloedingen in niet-cardiologische operatie is sterkt geassocieerd met het risico op cardiovasculaire complicaties en mortaliteit na 30 dagen. Resultaten uit eerdere trials suggereren dat intraveneuze toediening van TXA per-operatief bloedverlies en transfusie kan verminderen bij orthopedische operaties; echter, deze data is gebaseerd op kleine trials, en weinig niet-orthopedische, niet-cardiologische patiënten zijn geïnccludeerd in per-operatieve TXA-trials. Daarnaast is de veiligheid van TXA (zoals het effect op arteriële en veneuze trombotische voorvallen) niet aangetoond. Daarom wordt in deze grote trial getracht het definitieve bewijs te leveren voor het veilige en effectieve gebruik van TXA bij niet-cardiologische operaties. Het specifieke doel is het ondersteunen van het meer uitgebreide gebruik van TXA bij niet-cardiologische operaties, het leveren van betrouwbaar bewijs voor de niet-inferioriteit van TXA in vergelijking tot placebo op het gebied van veiligheid, en een bevestiging van de effectiviteit bij verschillende typen niet-cardiologische operaties.

Hoewel standaardzorg consistent is met een hypertensie-vermijdende strategie in niet-cardiologische operaties, bestaat overtuigend bewijs dat per-operatieve hypotensie veel voorkomt en geassocieerd is met cardiovasculaire complicaties en mortaliteit. Er bestaat geen direct bewijs uit RCTs die het streven naar een specifieke per-operatieve bloeddruk, of strategieën voor het per-operatieve beleid ten aanzien van antihypertensie medicatie ondersteund. Er bestaat geen bewijs voor de impact van hemodynamica in een van de per-operatieve fase (pre-, intra-, of postoperatief) op resultaten ten opzichte van een andere fase. Om te bepalen wat de invloed is op ernstige cardiovasculaire complicaties en overlijden, wordt een hypotensie-vermijdende strategie vergeleken met een hypertensie-vermijdende strategie.

Onderzoeksopzet

De POISE-3 trial is een internationale RCT van 10,000 patiënten met, of met het risico op, cardiovasculaire aandoeningen, die gerandomiseerd worden voor intra-operatieve TXA of placebo. Patiënten, zorgmedewerkers, dataverzamelaars, beoordelaars van uitkomsten, en onderzoekers zullen allen geblindeerd zijn voor de toewijzing van TXA of placebo. De POISE-3 trial zal een partiëel 2x2 factoriëel design gebruiken om patiënten te randomiseren die ≥ 1 antihypertensie medicijn gebruiken voor per-operatieve (pre-, intra-, of postoperatieve)

hypotensie-vermijdende strategie versus hypertensie-vermijdende strategie. Beoordelaars van uitkomsten zullen geblindeerd zijn voor de toewijzing van behandelingen in het partieel factorieel.

Onderzoeksproduct en/of interventie

1. Tranexaminezuur of placebo. Binnen 20 minuten voor incisie zullen patiënten intraveneus TXA of placebo (0.9% normaal saline) bolus 1g gedurende 10 minuten toegediend krijgen, met een tweede bolus van 1g aan het einde van de operatie wanneer de wond gesloten worden. 2. Per-operatieve bloeddruk management strategieën De per-operatieve bloeddruk management strategieën zullen uit 3 componenten bestaan (pre-operatief, intra-operatief, en post-operatief gedurende de eerste 2 dagen na de dag van operatie). De interventie is een bloeddruk management strategie gericht op het vermijden van hypotensie. De controlegroep is een per-operatieve bloeddruk management strategie gericht op het vermijden van hypertensie (standaardzorg). Voor het pre-operatieve bloeddruk management component zal de antihypertensie medicatie die patiënten krijgen tijdens de studie hun eigen medicatie zij, of geleverd worden door de ziekenhuisapotheek, op basis van routine praktijk. Voor de post-operatieve bloeddruk management fase zal de ziekenhuisapotheek de medicatie leveren volgens routine praktijk van het ziekenhuis.

Inschatting van belasting en risico

Peroperatief gebruik van TXA kan het risico op toevallen verhogen. Er is aangetoond dat TXA gebruik een predictor kan zijn voor postoperatieve toevallen in patiënten die een cardiologische operatie ondergaan, onafhankelijk van aanvullende factoren, zoals ischemie, embolie, medicatie, en hypoglycemie. Hoge doses TXA verhogen het risico, waardoor preoperatieve nierdysfunctie het optreden van deze voorvallenb kan bevorderen (omdat de medicatie voornamelijk door de nieren wordt geklaard). Hoge doses TXA worden meestal gebruikt in cardiologische operaties (van 50 mg/kg tot meer dan 100 mg/kg). In de recente ATACAS studie vonden postoperatieve toevallen plaats bij 15 patiënten (0.7%) in de TXA groep en bij 2 patiënten (0.1%) in de placebo groep. Er werd geen verschil gevonden tussen de hogere dosis en de lagere dosis, maar beide doses waren hoger dan de dosis die gebruikt wordt in POISE-3.

In de POISE-3 studie zullen patiënten met verminderde nierfunctie (eGFR <30 ml/min) en met een geschiedenis van toevallen uitgesloten worden van deelname. Daarnaast zal een gestandaardiseerde dosis TXA gebruikt worden (1 g na begin anesthesie en 1 g aan het einde van de operatie), wat resulteert in een maximale cumulatieve dosis van 40 mg/kg in een patiënt van 50 kg. Het optreden van postoperatieve toevallen wordt geregistreerd.

Patiënten zullen bloeddruk medicatie krijgen die zij al chronisch gebruiken; het besluit om de medicatie door te zetten of te stoppen wordt voorgescreven door de studie. De medicatie zal voorgeschreven zijn door de behandelend arts van de patiënt. Daarom wordt verwacht dat patiënten stabiel zijn onder deze chronische medicatie voor wat betreft zowel tolerantie als bloeddruk controle.

De interventiegroep is gericht op het vermijden van hypotensie. Echter, zal klinisch significante hypertensie geminimaliseerd worden omdat patiënten met een verhoogde SBP >130 mmHg in de interventiegroep geïnstrueerd worden om bepaalde antihypertensiva te gebruiken zoals beschreven in Appendix III. Daarnaast wordt verdere behandeling overgelaten aan het oordeel van de behandelend arts, waaronder de keuze voor aanvullende medicatie, indien nodig. De controlegroep is gericht op het vermijden van hypertensie. Wanneer klinisch relevante hypotensie optreedt, wordt verwacht dat dit behandeld wordt, maar de keuze voor de benodigde medicatie wordt overgelaten aan het oordeel van de behandelend arts.

Contactpersonen

Publiek

Population Health Research Institute

Copeland Ave 20
Hamilton L8L 2X2
CA

Wetenschappelijk

Population Health Research Institute

Copeland Ave 20
Hamilton L8L 2X2
CA

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. Ondergaat niet-cardiologische operatie;
2. ≥ 45 jaar oud;
3. Verwacht ziekenhuisverblijf van tenminste een nacht na operatie;
4. Getekend informed consent voor deelname aan de POISE-3 trial, EN
5. Voldoet aan ≥ 1 van de volgende 6 criteria (A-F):
 - A. NT-proBNP ≥ 200 ng/L
 - B. Geschiedenis van coronaire arterie-aandoening
 - C. Geschiedenis van perifere arterie-aandoening
 - D. Geschiedenis van beroerte
 - E. Ondergaat ernstige vasculaire operatie; OF
 - F. 3 van de volgende 9 risico criteria:
 - i. Ondergaat grote operatie;
 - ii. Geschiedenis van congestief hartfalen;
 - iii. Geschiedenis van voorbijgaande ischemische aanval;
 - iv. Diabetes en huidig gebruik van orale hypoglycemia of insuline;
 - v. Leeftijd >70 jaar;
 - vi. Geschiedenis van hypertensie;
 - vii. Serum Kreatinine $>175 \mu\text{mol/L}$ ($>2.0 \text{ mg/dl}$);
 - viii. Geschiedenis van roken binnen 2 jaar voor operatie;
 - ix. Ondergaat plotseling dringende operatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Gepland gebruik van systemisch TXA tijdens operatie;
2. Overgevoeligheid of bekende allergie voor TXA;
3. Kreatinine klaring $<30 \text{ mL/min}$ (Modification of Diet in Renal Disease [MDRD]);
4. Geschiedenis van toevallen;
5. Patiënten met recente beroerte, myocardinfarct, acute arteriële trombose of veneuze trombo-embolie (<1 maand)
6. Patiënten met subarachnoïdale bloeding in de afgelopen 30 dagen;
7. Patiënten die craniale neurochirurgie ondergaan;
8. Eerdere deelname aan de POISE-3 trial.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	07-11-2019
Aantal proefpersonen:	400
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cyklokapron
Generieke naam:	Tranexaminezuur
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2019

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2020
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2021
Soort:	Amendement
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	EUCTR2018-000539-29-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03505723
CCMO	NL67432.075.19

Resultaten

Einddatum onderzoek: 01-08-2022

Datum resultaten gemeld: 30-12-2024

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely

Datum eerste publicatie onderzoek

02-04-2022