

Plaatjesactivatie en optimale inhibitie in patiënten met atriumfibrilleren die linker harttoorsluiting ondergaan: de POPULAR-LAAO trial

Gepubliceerd: 08-12-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Primaire vraagstelling Het doel van de studie is om hemostase (zoals coagulatie activatie, plaatjesreactiviteit, algehele trombusformatie en fibrinolyse) en klinische eindpunten na LAAO te evalueren in een longitudinale opzet met als doel het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Hartritmestoornissen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON49947

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

POPULAR-LAAO

Aandoening

- Hartritmestoornissen

Synoniemen aandoening

atriumfibrilleren, Boezemfibrilleren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sint Antonius Ziekenhuis

Overige ondersteuning: ZonMw

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Atriumfibrilleren, Bloedstolling, Linker harttoersluiting, Stolsel op implantaat

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten bestaan uit:

- Coagulatie activatie: TAT (thrombin-antitrombin III complex), prothrombin 1+2, en factor XIIa
- Plaatjesreactiviteit gemeten door meerdere plaatjesfunctiestests: multiplate en Pselectine
- Algehele thrombus formatie en beoordeling van stolselafbraak door T-TAS (total thrombus formation analysis system), TEG (thromboelastography), TGT (thrombin generation test, fibrinopeptide A+B, fibrinogeen, vWF (von Willebrand factor), PT, APTT
- Fibrinolyse: D-dimeer en plasmine inhibitor
- CYP2C19 polymorfisme: dragers van één loss-of-function allel (*2 en *3) zullen gestratificeerd worden als intermediate metabolizers, patiënten met 2 loss-of-function allelen zullen gestratificeerd worden als poor metabolizers.

Tests zullen worden verricht in bloedmonsters verzameld vòòr en direct na de procedure, alsmede na 14 dagen, 3 maanden en 6 maanden. Het doel van de studie is het evalueren van plaatjesinhibitie en thrombinegeneratie na LAAO. Bovendien wordt gekeken naar klinische eindpunten en verschillende patiëntkarakteristieken zoals CYP2C19 genotype en antitrombotisch beleid.

Procedurele karakteristieken zoals type implantaat en echografische parameters

zullen ook worden meegenomen.

Secundaire uitkomstmaten

Naast de eindpunten op het gebied van stolling en CYP2C19 genotype, zullen secundaire klinisch georiënteerde eindpunten bestaan uit:

- Composiet van cerebrovasculair accident (ischemisch of hemorrhagisch), TIA, systemische embolie en cardiovasculaire mortaliteit
- Ischemisch CVA
- Invalidierend CVA
- Afzonderlijk ischemisch en hemorrhagisch CVA, mortaliteit (cardiovasculair en algehele), TIA, systemische embolie
- Major bleeding rate (volgens de BARC criteria), zowel procedureel als tot op 7 dagen en in totaal
- Minor bleeding rate, zowel procedureel als tot op 7 dagen en in totaal
- Procedurele effectiviteit van LAAO tot op 30 dagen
- Adverse event rate op 30 dagen en vanaf 30 dagen tot aan het einde van follow-up
- Effectiviteit van LAA afsluiting volgens de definities van de producent en de LAA CT/TEE opnames
- Device-related thrombus event rate
- Kwaliteit van leven vragenlijsten op regelmatige basis in de follow-up (SF-12, HADS, EQ5D5L)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Atriumfibrilleren (AF) is de meest voorkomende ritmestoornis wereldwijd, waarbij het ontstaan van stolsels en beroertes de meest gevreesde complicaties zijn. Preventief krijgen patiënten met boezemfibrilleren en een verhoogde risico op trombo-embolische complicaties daarom orale antistolling voorgeschreven. Hartoorsluiting (left atrial appendage occlusion; LAAO) is een steeds frequenter gebruikt alternatief voor orale antistolling (OAC) bij patiënten met atriumfibrilleren, een verhoogd thrombo-embolisch risico en een contra-indicatie voor het krijgen van antistollingsmedicatie. Er is nog veel onduidelijk over de meest geschikte medicamenteuze behandeling na hartoorsluiting, met name gedurende de endothelialisatie fase van het device met een tijdelijk verhoogd trombo-embolisch risico. In Europa wordt het meest frequent gekozen voor post-procedureel duale antiplaatjestherapie (DAPT) middels ascal gecombineerd met clopidogrel. Clopidogrel is echter een pro-drug en afhankelijk van cytochroom P450 iso-enzymen voor activatie. Met name het CYP2C16 enzym speelt een belangrijke rol bij het effect van clopidogrel op de plaatjes reactiviteit. Verschillende defecte polymorfismen van het CYP2C19 gen zijn geïdentificeerd, de meest bekende hiervan zijn het CYP2C19 *2 en *3 allel. Patiënten die een van deze allelen bezitten tonen verhoogde plaatjesreactiviteit bij het gebruik van clopidogrel (inadequate respons) en lopen een verhoogd risico op het krijgen van thrombo-embolische complicaties. Hierbij kan gedacht worden aan ischemische cardiovasculaire accidenten (CVA*s), systemische embolieën of device-related thrombus (DRT). DRT komt na linkerhartoorsluiting nog in 4-10% van de gevallen voor en geeft een verhoogd risico op ischemisch CVA en TIA. Het is nog onduidelijk welke factoren een rol spelen bij de vorming van DRT. In een studie door Rodés-Cabau et al. werden verhoogde biomarkers voor coagulatie-activatie gevonden zeven dagen na implantatie van device. In deze studie waren de biomarkers voor plaatjesactivatie niet verhoogd, suggererend dat mogelijk coagulatie een belangrijkere rol inneemt in stolselvorming na LAAO dan plaatjesactiviteit. Een sluitende hypothese voor het ontstaan van DRT na LAAO ontbreekt echter nog.

Doel van het onderzoek

Primaire vraagstelling

Het doel van de studie is om hemostase (zoals coagulatie activatie, plaatjesreactiviteit, algehele trombusformatie en fibrinolyse) en klinische eindpunten na LAAO te evalueren in een longitudinale opzet met als doel het genereren van hypothesen. Verschillende factoren worden meegenomen, zoals type implantaat, CYP2C19 polymorfisme en antitrombotisch beleid.

Secundaire vraagstelling

Naast coagulatie eindpunten en CYP2C19 genotype zullen secundaire klinische georiënteerde eindpunten gedurende 12 maanden follow-up bestaan uit o.a.:

- Minor en Major bleeding

- Device-related thrombus incidentie
- CVA, TIA, systemische embolie

Onderzoeksopzet

Het betreft een prospectieve observationele studie om de staat van coagulatie en plaatjesreactiviteit in patiënten na LAAO te identificeren. Proefpersonen kunnen postprocedureel verscheidene soorten antitrombotisch beleid hebben, waaronder duale antiplaatjestherapie (DAPT), single antiplaatjestherapie (SAPT), orale anticoagulatie (OAC) of geen anti-trombotica. Dit is ter discretie van de hoofdbehandelaar en afhankelijk van individuele patiëntkarakteristieken. Wanneer dit beleid afwijkt van de huidige zorgstandaard (ascl+clopidogrel), zal de reden hiervoor in kaart worden gebracht. Bloedmonsters zullen worden afgenomen voorafgaand aan LAAO, kort nadien, na 14 dagen, 3 maanden en 6 maanden. Genotype tests voor CYP2C19 polymorfisme zullen worden verricht in alle patiënten om de prevalentie van 'clopidogrel non-responders' in de LAAO populatie te evalueren. Implantaten zullen voornamelijk bestaan uit Watchman (FLX) en AMULET, maar andere implantaten zijn in opkomst en worden niet uitgesloten van deze studie. Proefpersonen ontvangen kwaliteit van leven vragenlijsten op baseline en 3 maanden, 6 maanden en 12 maanden na de procedure. Follow-up vindt plaats gedurende 1 jaar per patiënt, gevolgd door follow-up volgens de huidige zorgstandaard na LAAO. De algehele duur van de studie wordt geschat op 4 jaar.

Inschatting van belasting en risico

Studie-gerelateerde risico's zijn verbonden aan meerdere venapuncties. Potentiële risico's hiervan omvatten bloeding/hematoomvorming, infectie, zenuwschade en syncope.

Contactpersonen

Publiek

Sint Antonius Ziekenhuis

Koekoekslaan 1
Nieuwegein 3435 CM
NL

Wetenschappelijk

Sint Antonius Ziekenhuis

Koekoekslaan 1
Nieuwegein 3435 CM
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)

- Patiënt is 18 jaar of ouder
- Patiënt is geaccepteerd/ingepland voor linker harttoersluiting
- Patiënt heeft een CHA*DS*-VASc Score ≥ 2 (man) of ≥ 3 (vrouw)
- Patiënt of wettelijk vertegenwoordiger begrijpt de studie-informatie en is bereid voor informed consent te tekenen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Onwelwillend of niet in staat om vervolgvizites te doorlopen
- Mechanische hartklep of klepafwijkingen die chirurgie of interventie behoeven
- Actuele (grote) bloeding of gecompliceerde of recente grote chirurgie (<72 uur)
- Bekende oesofagusvarices of gedecompenseerde leverziekte (tenzij gedocumenteerd positief oordeel van gastro-enteroloog)
- Ernstige trombocytopenie ($< 50.000/\text{mL}$)
- Hoge waarschijnlijkheid dat proefpersoon niet beschikbaar is voor vervolgvizite of een psycho-sociale status die studie-participatie onpraktisch maakt
- Premenopausale vrouwen zonder effectieve anticonceptiemethode
- Zwangerschap of minder dan 48 uur postpartem

- Ongeschikte anatomie van linker hartoor
- Contra-indicaties voor hartcatheterisatie of slokdarmechografie (TEE)
- Atriale septummalformaties, atriaal septum defect of een patent foramen ovale met hoog trombo-embolisch risico
- Atriaal septum defect reoperatie of sluitingsapparaat
- Mitraalklepinsufficiëntie graad 3 of hoger
- Aortaklepstenose (AVA<1.0cm² of Pmax>50 mmHg) or insufficiëntie graad 3 of hoger
- Geplande CEA for significante arteria carotisziekte
- Levensverwachting van minder dan 1 jaar

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 24-02-2021

Aantal proefpersonen: 120

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-12-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-02-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2024
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
CCMO	NL75530.100.20