

Het aanpassen van de dosering van clopidogrel op het lichaamsgewicht van patiënten met coronaire hartziekte

Gepubliceerd: 23-02-2023 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518890-33-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Vaststellen of de behandeling met clopidogrel kan worden geoptimaliseerd bij patiënten met een laag of hoog lichaamsgewicht in...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53494

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De dosering van bloedverdunners aanpassen aan het gewicht

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

Synoniemen aandoening

chronisch coronair syndroom, kransslageraderaandoening, stabiele coronaire vaatziekten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sint Antonius Ziekenhuis

Overige ondersteuning: ACE Pharmaceuticals,Alggen,St. Antonius Onderzoeksfonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chronisch Coronair Syndroom, Clopidogrel, Farmacodynamiek, Lichaamsgewicht

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt zal het niveau van de trombocytenreactiviteit zijn, gemeten als trombocytenreactie-eenheid (PRU) gemeten middels het VerifyNow-systeem in de verschillende behandelingsgroepen en verschillende behandelingsregimes.

Een inadequate respons zal worden beoordeeld, gedefinieerd als een PRU >208, PRU waarden in de lage en hoge lichaamsgewicht/BMI groep zullen worden vergeleken met de PRU waarden in de normale lichaamsgewicht/BMI groep.

Secundaire uitkomstmaten

- Nagaan of het CYP2C19 genotype een effect heeft op de bloedplaatjesreactiviteit in de verschillende behandelingsgroepen.
- Nagaan wat het verschil is tussen de PRU waarden in de hoge lichaamsgewicht groep tijdens clopidogrel behandeling en prasugrel behandeling.
- Het beoordelen van mogelijke confounders voor een inadequate respons.
- Tijdens de uitvoering van de studie zullen alle klinische eindpunten worden geregistreerd. De volgende klinische eindpunten zullen worden gerapporteerd: mortaliteit (en oorzaak van mortaliteit), myocardiinfarct, stenttrombose, revascularisatie, beroerte en bloedingen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met een hoog BMI/lichaamsgewicht hebben een hoger cardiovasculair risico en patiënten met een laag BMI/lichaamsgewicht lijken een hoger bleedingsrisico te hebben. Een hoge BMI/lichaamsgewicht beïnvloedt de werkzaamheid van clopidogrel. Het is nog niet bekend of deze werkzaamheid van clopidogrel verandert bij patiënten met een laag BMI/lichaamsgewicht en of een op lichaamsgewicht-aangepaste behandeling deze werkzaamheid kan optimaliseren. Wij stellen de hypothese op dat een gepersonaliseerde behandeling uiteindelijk zal leiden tot een meer optimaal effect van clopidogrel waarbij de balans tussen het bleedingsrisico's en trombotisch risico's wordt geoptimaliseerd. Dit zou de therapietrouw ten goede kunnen komen. Aanpassing van de behandeling aan lichaamsgewicht brengt geen extra kosten met zich mee. Een meer optimale behandeling zal mogelijk leiden tot minder complicaties, zoals bloedingen of recidiverende infarcten, waardoor deze strategie op de lange termijn kosteneffectief kan zijn. Farmacodynamische studies van clopidogrel 25mg zijn nog niet eerder uitgevoerd in de westerse populatie. Het is relevant en vernieuwend om te bepalen of een lagere dosis clopidogrel adequaat is bij patiënten met een laag BW.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518890-33-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Vaststellen of de behandeling met clopidogrel kan worden geoptimaliseerd bij patiënten met een laag of hoog lichaamsgewicht in vergelijking met patiënten met een normaal lichaamsgewicht door de dosering van clopidogrel aan te passen en de reactiviteit van de bloedplaatjes, gemeten met de VerifyNow, te evalueren.

Onderzoeksopzet

Dit is een niet-gerandomiseerde, prospectieve, experimentele studie in één centrum bij patiënten met coronaire hartziekte die worden behandeld met clopidogrel 75mg (en aspirine). Deze studie is pragmatisch van opzet en is hypothese genererend. Patiënten moeten ten minste één maand met clopidogrel worden behandeld zonder een belangrijke bloeding of een ischemische gebeurtenis (beroerte, myocardiinfarct of coronaire revascularisatie) en moeten vrij zijn van angina klachten.

In aanmerking komende patiënten zullen worden verdeeld in drie groepen op basis van hun lichaamsgewicht(volgens de ESC-consensus).

- Groep 1 - Lage lichaamsgewicht: patiënten met lichaamsgewicht: < 60kg of BMI <= 18.5 .
- Groep 2 - Normale lichaamsgewicht: lichaamsgewicht >=60 tot 100 kg én een BMI

tussen de 18.5-30.0

- Groep 3 - Hoge lichaamsgewicht: lichaamsgewicht van ≥ 100 kg of een BMI ≥ 30.0 .

Initieel wordt elke patiënt behandeld met clopidogrel 75mg en aspirine. Voordat de dosering wordt aangepast, wordt de bloedplaatjesreactiviteit gemeten met de VerifyNowen wordt het CYP2C19 genotype geanalyseerd. Om veiligheidsredenen zullen patiënten in groep 1 met een inadequate respons op clopidogrel 75mg worden uitgesloten voor verdere aanpassingen van de behandeling. Vervolgens zal de dosering van de behandeling met clopidogrel voor elke groep worden aangepast. Na elke wijziging van de behandeling vindt een bloedafname plaats om de bloedplaatjesreactiviteit te meten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De dosering van clopidogrel, zal als volgt worden aangepast: - Groep 1: Clopidogrel 50mg per dag gedurende ten minste 10 dagen, daarna clopidogrel 25mg per dag gedurende ten minste 10 dagen. - Groep 2: Clopidogrel 75mg - Groep 3: Clopidogrel 150mg per dag gedurende ten minste 10 dagen, vervolgens prasugrel 10mg per dag gedurende ten minste 10 dagen. De maximale behandelingsduur is 14 dagen per aangepaste dosering. In groep 3 wordt prasugrel gebruikt omdat uit eerder onderzoek is gebleken dat een hogere clopidogrel dosis van 150mg nog steeds geassocieerd is met een inadequate respons op clopidogrel, terwijl dit met prasugrel minder vaak voorkwam.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn geen grote risico's of voordelen voor de patiënten die aan deze studie deelnemen. Bij alle studiepatiënten zullen maximaal drie bloedafnames worden verricht door middel van een venapunctie en bij de patiënten zullen wangslijmvlies swabs worden genomen om het CYP2C19-genotype te analyseren. Alle studiepatiënten moeten een maand na electieve PCI geen complicaties hebben gehad en zonder complicaties met clopidogrel worden behandeld. Dit is zo vastgesteld omdat de eerste maand na PCI de periode is waarin patiënten het hoogste risico lopen op recidiverende gebeurtenissen.

Patiënten met een hoge lichaamsgewicht/BMI hebben een hoger risico op cardiovasculaire events en is er een verband vastgesteld tussen een hoog lichaamsgewicht/BMI en een inadequate respons op de behandeling met clopidogrel. Wij veronderstellen dat deze patiënten baat zouden hebben bij een dosisaanpassing om te zorgen voor een adequate remming van de bloedplaatjes. In deze studie zouden deze patiënten mogelijk baat hebben bij de hogere dosis clopidogrel omdat hun risico op trombotische voorvallen lager zou kunnen zijn. De patiënten zullen echter gedurende een korte periode met de hogere dosis worden behandeld, zodat het werkelijke voordeel naar schatting gering zal zijn. Aan de andere kant, een hogere dosis clopidogrel zou kunnen leiden tot een hoger bloedingsrisico. Wij verwachten dat dit bloedingsrisico niet hoger is dan het bloedingsrisico in de populatie met een normaal gewicht die wordt behandeld met clopidogrel 75mg. Daar komt nog bij dat de periode dat patiënten met de

hogere dosis worden behandeld kort is, zodat het risico naar schatting verwaarloosbaar is.

Patiënten met een laag lichaamsgewicht?BMI worden behandeld met een lagere dosis clopidogrel. Behandeling met een lagere dosis zal hun risico op bloedingen verlagen. Aan de andere kant betekent dit dat dit hun trombotisch risico zou kunnen verhogen. Aangezien wij de trombocytenreactiviteit meten alvorens we de dosis aanpassen, zullen patiënten uitgesloten worden met een inadequate respons. Op die manier garanderen wij dat alleen patiënten met voldoende trombocytenremming met een lagere dosis worden behandeld. Afgezien van de bestaande literatuur, waaruit blijkt dat clopidogrel in lage dosis veilig kan worden gebruikt bij patiënten in de Aziatische populatie, is de periode dat de patiënten met deze lagere dosis worden behandeld zeer kort, waardoor het potentiële risico op trombotische events tijdens de uitvoering van deze studie nog verder wordt verminderd.

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)

- Patiënten ouder dan 18 jaar.
- Patiënten die behandeld worden vanwege coronairlijden met aspirine 100mg 1dd1 en clopidogrel 75mg 1dd1.
- Patiënten moeten minimaal één maand stabiel zijn en zonder complicaties op de behandeling met aspirine en clopidogrel.
- Patiënten die toestemming geven, middels een ondertekend informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria

Elke potentiële kandidaat die voldoet aan een van de volgende criteria zal geëxcludeerd worden van deelname:

- Contra-indicatie voor aspirine
- Contra-indicatie voor clopidogrel of prasugrel
- Aanwezigheid van twee CYP2C19 Loss-of-function (LOF) allelen (*2 of *3)
- Ingepland voor een cardiale klep operatie
- Indicatie voor chronische orale anticoagulantia
- Verwachte levensduur van minder dan één jaar
- Zwangerschap
- Suboptimale stentplaatsing vastgesteld door de cardioloog.
- Patiënten met een verhoogd bleedingsrisico met twee van de volgende karakteristieken: levercirrose met portale hypertensie, versterkte bleedingsneiging, actieve maligniteit in de afgelopen 12 maanden, trombocytopenie, grote operatie in de afgelopen maand, spontane intracerebrale bloeding, traumatische intracerebrale bloeding in de afgelopen 12 maanden, majeure bloeding waarvoor hospitalisatie of bloedtransfusie in de afgelopen maand, ischemische CVA in de afgelopen 5 maanden.
- Bekend met een vastgestelde stent trombose.

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	26-04-2023
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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 een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	09-03-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2024
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
CTIS	CTIS2024-518890-33-00
EudraCT	EUCTR2022-001290-31-NL
CCMO	NL81095.100.22