

Prevalentie en impact van high on-treatment platelet reactivity bij patiënten met perifeer vaatlijden

Gepubliceerd: 10-08-2023 Laatst bijgewerkt: 21-12-2024

Primaire uitkomst: Om het verschil in composiet eindpunt (MACE, amputatie, revascularisatie) bij PAD Fontaine II-patiënten met en zonder resistentie voor bloedplaatjesremmers zoals gemeten meta. VerifyNowb. Genetisch testen van CYP2C19 loss-of-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON53864

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HTPR bij perifeer vaatlijden

Aandoening

- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

etalgebene, perifeer vaatlijden

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Haaglanden Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Bronovo Research Fonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Clopidogrel, HTPR, MACE, Perifeer vaatlijden

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Onderzoekersparameters: resistentie voor antithrombotica (bloedplaatjesremmers), CYP2C19 genetisch test
2. Primaire eindpunt: composiet: MACE, amputatie, revascularisatie

Definities van onderzoeksparameters/eindpunten

Alle definities die relevant zijn voor PAD zijn gebaseerd op de ESC-richtlijnen voor de diagnose en behandeling van perifere arteriële vaatlijden 2017, in samenwerking met de European Society for Vascular Surgery (ESVS).(8)

Adherence to therapy: Medicatiegebruik omvat therapie gestart 6 maanden voorafgaand aan de indexdatum en tot 30 dagen na de indexdatum. Therapietrouw kan worden gedefinieerd als het aantal fysiotherapiesessies dat is voorgeschreven voor looptherapie en het geschatte aantal voltooide sessies. De therapietrouw kan worden geschat door het aantal voorgeschreven pillen en het geschatte aantal pillen dat elke dag wordt ingenomen te berekenen.

Enkel-armindex van $<0,90$ wordt als diagnostisch beschouwd voor PAD, evenals een significante afname van ABI na inspanningstesten (zie hieronder).

Resistentie voor bloedplaatjesremmers wordt gedefinieerd als een hoge

bloedplaatjesactiviteit of een associatie met ongewenste ischemische klinische uitkomsten.(10) Tabel 2 in het protocol belicht de verschillende definities die in de literatuur worden gegeven(11):

Overlijden wordt gedefinieerd als overlijden door cardiovasculaire oorzaken of cerebrovasculaire oorzaken en elk overlijden zonder een andere bekende oorzaak. De informatie wordt verkregen uit patiëntendossiers, verwijzende vaatchirurgen, huisartsen of overlijdensakten.

De inspannings-/loopbandtest wordt meestal uitgevoerd met behulp van het Strandness-protocol met een snelheid van 3 km/u en een helling van 10%. De test wordt gestopt wanneer de patiënt niet verder kan lopen vanwege pijn, wat de maximale loopafstand bepaalt. Bovendien is een SBP-daling van >30 mmHg na inspanning of een ABI na inspanning $>20\%$ diagnostisch voor PAD.

Looptherapie wordt meestal toegepast met behulp van het Strandness-protocol met een snelheid van 3 km/u en een helling van 10%. De test wordt gestopt wanneer de patiënt niet in staat is verder te lopen vanwege pijn in de ledematen. Dit wordt gedefinieerd als de maximale loopafstand. Een verlaging van de SBP in de enkel >30 mmHg of een verlaging van de ABI na de inspanning van $>20\%$ zijn diagnostisch voor PAD.(8)

Fontaine-classificatie: Klinische stadia van slagaderziekte van de onderste ledematen, zie tabel 1 in het protocol(8)

MACE: Major Adverse Cardiovascular Events omvat ziekenhuisopnames met de diagnose myocardiinfarct, cardiovasculaire sterfte of niet-fatale beroerte.

Teendruk <50 mmHg wordt als abnormaal beschouwd

Teenarmindex <0,70 wordt als abnormaal beschouwd

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomsten

Onderzoek naar de prevalentie van resistentie tegen clopidogrel en aspirine in de PAD-patiëntenpopulatie

1. Onderzoek naar progressie van ziekte. Progressie van ziekte wordt als volgt beschouwd:

- Fontaine IIa/b met noodzaak tot interventie (percutaan/operatief/ablatief)
- Fontaine II naar Fontaine III (met of zonder interventie)
- Fontaine II/III naar Fontaine IV (met of zonder interventie)

2. Onderzoek naar de prevalentie van CYP2C19 loss-of-function allelen in de regio Den Haag

3. Onderzoek naar de prevalentie van resistentie voor bloedplaatjesremmers met de point-of-care VerifyNow Platelet Function Analyzer.

4. Evalueer de procentuele toename of afname van overlijden (all-cause mortality), revascularisatie, in-stenttrombose bij patiënten met en zonder resistentie voor bloedplaatjesremmers zoals gemeten met

i. VerifyNow

ii. Genetisch testen van CYP2C19 loss-of-function allelen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Epidemiologie

Perifere arteriële ziekte (PAD) is een veel voorkomende vaatziekte met een voorkeur voor de onderste ledematen en treft naar schatting 200 miljoen mensen wereldwijd, waarbij de ziektelast zich voordoet bij de oudere bevolking.(1) PAD wordt veroorzaakt door atherosclerose en vordert als gevolg van verhoogde arteriële plaquevorming en dus vermindering van de bloedstroom en zuurstoftoevoer naar de ledematen. Verminderde zuurstoftoevoer in de extremiteiten leidt tot symptomen zoals ischemische pijn en de ontwikkeling en verminderde genezing van zweren. Risicofactoren voor PAD zijn leeftijd, geslacht, etniciteit, roken en Diabetes Mellitus (DM).(2)

Naar schatting zal het aantal personen van 65 jaar en ouder de komende 20 jaar met 44% toenemen. De prevalentie van PAD in de algemene bevolking in Nederland wordt geschat op 7% tot 56% bij patiënten ouder dan 55 en 85 jaar oud. Voor het grotere gebied van Den Haag kan deze PAD-prevalentie een onderschatting zijn, aangezien de bevolking een lagere sociaaleconomische status (SES) heeft en een grotere multinationale achtergrond heeft, waaronder een grote Surinaams-Hindoestaanse gemeenschap met een cardiovasculair profiel met een hoog risico, waaronder hoge percentages van DM.

PAD kan worden onderverdeeld in vier fasen volgens het classificatiesysteem van Fontaine, zie tabel 1.(3) Fontaine II omvat patiënten met claudicatio intermittens en heeft een 5-jaars algemene en vasculaire mortaliteit van respectievelijk 9% en 3%.(4, 5) Een vijfde van de Fontaine II-patiënten ervaart verslechterende symptomen en in sommige gevallen zelfs amputatie. Bovendien is Fontaine II vaak het symptoom dat de index presenteert bij patiënten met een onderliggende cardiovasculaire aandoening, waarbij 21% van de Fontaine II-patiënten in de loop van vijf jaar andere cardiovasculaire gebeurtenissen ontwikkelt.(5) Hoewel deze cijfers uitgebreide secundaire preventie en surveillance bij PAD-patiënten rechtvaardigen, zijn de huidige richtlijnen gebaseerd op recente kleine onderzoeken of gedateerde grotere Amerikaanse onderzoeken die mogelijk niet langer relevant zijn vanwege veranderende diagnostische en behandelingsstrategieën.(6) Er is dus behoefte aan groot studies over de epidemiologie en natuurlijke progressie van Fontaine 1-patiënten.

Tabel 1: Fontaine-classificatie

FONTAINE CLASSIFICATIE
FASE Symptomen

L asymptomatisch

II Ila Niet-uitschakelende claudicatio intermittens lib Claudicatio intermittens uitschakelen

II Ischemische rustpijn IV Ulceratie of gangreen

Behandeling van Fontaine II PAD

Fontaine II PAD wordt over het algemeen als een goedaardige ziekte beschouwd, maar heeft een grote impact op de kwaliteit van leven, aangezien claudicatosymptomen kunnen leiden tot beperkte mobiliteit met een kans op amputatie in voortschrijdende gevallen. Preventie van ziekteprogressie en verlichting van claudicatio intermittens moet in de eerste instantie worden geprobeerd met gesuperviseerde looptherapie (SET). (7) Door patiënten aan te moedigen te blijven lopen, ondanks het ervaren van ischemische pijn, kan de vorming van collaterale bloedvaten worden gestimuleerd, met verbetering van de bloedstroom naar de periferieën. Verder wordt gestart met secundaire preventie, waaronder advies over stoppen met roken en starten met statines en trombocytenaggregatieremmers volgens lokale richtlijnen.

Secundaire preventie met trombocytenaggregatieremmers

Europese PAD-richtlijnen pleiten voor de behandeling van PAD met clopidogrel, met aspirine als tweede keus bloedplaatjesremmer. (8) Ondanks het gebruik van antithrombotica, zal een aanzienlijk deel van de PAD-patiëntenpopulatie een ischemisch cardiovasculair voorval (MACE) krijgen. Toenemend bewijs toont dat resistentie tegen aspirine of clopidogrel geassocieerd is met een hoger risico op ischemische voorvallen bij therapietrouwe patiënten. (9) Huidig **onderzoek richt zich op de aanwezigheid van resistentie tegen antithrombotica bij patiënten met gevorderde cardiovasculaire ziekte, met significante resultaten, maar met beperkte studies die dit fenomeen bij PAD-patiënten hebben onderzocht. (10) In het verleden werd lichttransmissie-aggregometrie gebruikt om de aggregatie van bloedplaatjes te meten, maar deze procedure is tijdrovend en vereist laboratorium technische vaardigheden. (11) Het testen van resistentie voor antithrombotica is uitgegroeid tot point-of-care-analysatoren, zoals het VerifyNow-systeem. De VerifyNow-assay kan worden gebruikt om clopidogrel- of aspirineresistentie te meten, afhankelijk van het gebruik van respectievelijk een P2Y₁₂- of arachidonzuurassay. (12, 13) Er is geen consensus bereikt over de optimale afkapwaarde voor resistentie tegen bloedplaatjes, grotendeels te wijten aan het kleine retrospectieve karakter van de onderzoeken die op dit gebied zijn uitgevoerd. (10)

Clopidogrel-resistentie kan te wijten zijn aan een genetisch polymorfisme, evenals aan patiëntgerelateerde factoren zoals DM of nierfalen. Een polymorfisme in het CYP2C19-gen kan resulteren in een verminderd metabolisme van clopidogrel, waardoor de remmende effect op bloedplaatjes verminderd wordt. (14) De meest voorkomende allelen met functieverlies van CYP2C19 zijn 1-3. Allel 2-functieverlies komt het vaakst voor, bij ~15% van de blanken en Afrikanen en 29-35% van de Aziaten. (15) Patiënten kunnen worden geclassificeerd volgens de CYP2C19-polymorfisme-expressie. Individuen die

homozygoot zijn voor twee allelen met functieverlies, worden slechte metabolisierders (PM) genoemd; die heterozygoot voor één allel met functieverlies zijn intermediaire metabolisierders (IM); en proefpersonen met een wildtype genetisch profiel zijn extensieve metabolisierders (EM). (16, 17) Eerder onderzoek heeft aangetoond dat een slechte metabolisierder een negatief effect heeft op klinische uitkomsten.(14, 16) De prevalentie van functieverlies-allelen verschilt per etnische groep en het is onduidelijk wat de prevalentie is in de multi-etnische bevolking van Den Haag, en of het passend zou zijn om het antithrombotica beleid aan te passen op basis van regionale epidemiologische gegevens.

Hypothese en reden

Er wordt verondersteld dat resistentie tegen bloedplaatjesremmers een risicofactor is voor progressie van de ziekte, MACE en secundaire uitkomsten zoals een verhoogde kans op revascularisatie of een hogere incidentie van in-stent trombose.

REFERENCES

1. Kullo IJ, Rooke TW. Peripheral Artery Disease. The New England journal of medicine. 2016;374(9):861-71.
2. Khawaja FJ, Kullo IJ. Novel markers of peripheral arterial disease. Vasc Med. 2009;14(4):381-92.
3. Hardman RL, Jazaeri O, Yi J, Smith M, Gupta R. Overview of Classification Systems in Peripheral Artery Disease. Semin Intervent Radiol. 2014;31(4):378-88.
4. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2006;33(1):S1-S75.
5. Rantner B, Kollerits B, Pohlhammer J, Stadler M, Lamina C, Peric S, et al. The fate of patients with intermittent claudication in the 21st century revisited - results from the CAVASIC Study. Sci Rep. 2017;7(1):45833-.
6. Criqui MH. Peripheral arterial disease - epidemiological aspects. Vasc Med. 2001;6(1_suppl):3-7.
7. Jansen SCP, van Nistelrooij LPJ, Scheltinga MRM, Rouwet EV, Teijink JAW, Vahl AC. Successful Implementation of the Exercise First Approach for Intermittent Claudication in the Netherlands is Associated with Few Lower Limb Revascularisations. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2020;60(6):881-7.
8. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. Editor's Choice - 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2018;55(3):305-68.
9. Michos ED, Ardehali R, Blume

Doel van het onderzoek

Primaire uitkomst:

Om het verschil in composiet eindpunt (MACE, amputatie, revascularisatie) bij

PAD Fontaine II-patiënten met en zonder resistentie voor bloedplaatjesremmers zoals gemeten met

- a. VerifyNow
- b. Genetisch testen van CYP2C19 loss-of-function allelen

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek wordt uitgevoerd in Den Haag, Nederland en omvat patiënten die zorg ontvangen in het Haaglanden Medisch Centrum en de huisartsen in deze regio.

Dit onderzoek is een prospectieve cohort studie.

Point-of-care bloedtesten (VerifyNow) en CYP2C19-genotypering worden uitgevoerd.

1. VerifyNow: bloedonderzoek naar clopidogrel en aspirineresistentie
2. Genotypering: gouden standaard - genetische laboratoriumtests

Patiënten worden onderverdeeld in cases (resistent) en controles (geen resistentie) op basis van de VerifyNow resultaten. Volgens genetische testen zullen patiënten worden onderverdeeld in verlengde, intermediaire en trage metabolisiers. De bloedbuisjes voor de genetische testen worden bij inclusie afgenomen en bewaard. Aan het einde van de studie worden alle bloedbuizen in 1 batch geanalyseerd.

Inschatting van belasting en risico

Het enige extra risico voor patiënten kan door een venapunctie komen. Meestal veroorzaakt een venapunctie geen complicaties, maar een hematoom kan in sommige gevallen ontstaan.

De belasting voor proefpersonen is laag. Extra belasting voor proefpersonen houdt in een venapunctie voor de VerifyNow en genetisch test op T0/index, en een extra venapunctie voor een VerifyNow meting na 4 maanden bij een reguliere controle. Patiënten worden gevraagd om 4 keer een vragenlijst in te vullen.

Contactpersonen

Publiek

Haaglanden Medisch Centrum

Lijnbaan 32
Den Haag 2512VA
NL

Wetenschappelijk

Haaglanden Medisch Centrum

Lijnbaan 32
Den Haag 2512VA
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)

Leeftijd boven 18 jaar
Verdenking perifeer vaatlijden Fontaine II
Gebruik van antithrombotica: clopidogrel

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Informed consent niet mogelijk
Levensverwachting < 1 jaar, behalve op basis van cardiovasculaire risico
profiel

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	19-09-2024
Aantal proefpersonen:	246
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

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

CCMO

ID

NL81458.058.22