

POPular GUILTY pilot: Genotype-geleide clopidogrel monotherapie

Gepubliceerd: 22-03-2023 Laatste bijgewerkt: 09-11-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518464-12-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire effectiviteits eindpunt: het beoordelen van het ischemisch risico van genotype-geleide clopidogrel monotherapie tijdens...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53943

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

POPular GUILTY

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

Synoniemen aandoening

Non-ST elevatie myocard infarct (coronairlijden)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sint Antonius Ziekenhuis

Overige ondersteuning: St. Antonius Ziekenhuis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Antiplatelettherapie, CYP2C19 genotypering, Non-ST elevatie acuut coronair

syndroom, P2Y12 remmer monotherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair ischemisch eindpunt op 6 maanden: samengesteld eindpunt bestaande uit all-cause mortaliteit, myocardiinfarct, definite of probable stent trombose (ARC criteria) of ischemisch CVA.

Primair bloedingseindpunt op 6 maanden: Major or minor bleeding (BARC 2, 3 of 5)

Secundaire uitkomstmaten

- Primair ischemisch eindpunt op 6 maanden
- Primair bloedings eindpunt op 6 maanden
- Alle individuele componenten van de primaire eindpunten op 3 en 6 maanden
- CV mortaliteit op 3 en 6 maanden
- Non-CV mortaliteit op 3 en 6 maanden
- Revascularisaties op 3 en 6 maanden
- Periprocedurele complicaties

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De behandeling van patiënten met een acuut coronair syndroom (ACS) of patiënten die een coronaire stent implantatie ondergaan bestaat uit duale antiplaatjes therapie (DAPT); ascal en een P2Y12 remmer, om stent trombose, myocardiinfarcten en herseninfarcten te voorkomen. [1,2] Echter, de noodzaak voor ascal wordt momenteel onderzocht omdat zowel technische (zoals stent design en interventie technieken) als farmaceutische (bijv potentere P2Y12 remmers) ontwikkelingen

atherotrombotische complicaties reduceren en DAPT geassocieerd wordt met bloedingscomplicaties [3].

Verscheidende gerandomiseerde studies concludeerden dat single antiplatelet therapy (SAPT) met een P2Y12 remmer de incidentie van bloedingscomplicaties (zowel ernstige als klinisch-relevante) vermindert en non-inferieur is aan DAPT met betrekking tot ischemische events, in zowel acuut als chronisch coronair syndroom patienten. [4-8] Echter, in al deze studies werd P2Y12 remmer monotherapie vooraf gegaan door een 1-3 maanden durende periode van DAPT. De recente Acetyl Salicylic Elimination Trial (ASET) pilot studie was de eerste studie die ascal volledig weg liet na succesvolle percutane coronaire interventie (PCI). [9] In de 201 patienten behandeld met prasugrel monotherapie werden géén stent tromboses gezien gedurende de 4 maanden follow-up.

Of het compleet weglaten van ascal de incidentie van ernstige en klinisch relevante bloedingen vermindert in NSTEMI-ACS patienten die een PCI ondergaan, en of dit non-inferieur is met betrekking tot ischemische eindpunten, wordt momenteel onderzocht in de Less Bleeding by Omitting Aspirin in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome Patients (LEGACY) trial. Deze open-label, multicenter, gerandomiseerde studie randomiseert NSTEMI-ACS patienten die een PCI ondergaan 1:1 naar de interventie groep die P2Y12 remmer monotherapie (ticagrelor of prasugrel) krijgt of naar de controle groep die DAPT krijgt gedurende 12 maanden.

Eerdere studies toonde aan dat p2Y12 remmers prasugrel en ticagrelor potentere en betrouwbaardere plaatjesinhibitie geven dan clopidogrel met daarbij een lagere incidentie van myocard infarcten (16-24% minder) en stent tromboses (25-52% minder) [10,11]. De hogere incidentie van ischemische events in patienten met clopidogrel kan echter worden verklaard door een grotere interindividuele variabiliteit in P2Y12 remming. Clopidogrel is een prodrug die via bioactivatie wordt omgezet tot zijn actieve metaboliet, welke de P2Y12 receptor op bloedplaatjes irreversibel remt en daarmee eveneens plaatjesaggregatie [12]. Er zijn verschillende defecte polymorfismen gevonden van het CYP2C19 gen dat codeert voor het CYP2C19 enzym dat verantwoordelijk is voor de bioactivatie door hepatisch cytochroom P450 enzym.[13] Ongeveer 30% van Westerse patienten dragen minstens één loss-of-function (LOF) allel zoals CYP2C19*2 of CYP2C19*3, wat resulteert in hoge plaatjesactiviteit en een verhoogd risico op atherotrombotische events. [12,14-16] In patienten zonder LOF allel heeft clopidogrel echter gelijke effectiviteit in het voorkomen van ischemische complicaties als ticagrelor of prasugrel. [17-20]

Bovendien zijn de potentere P2Y12 remmers geassocieerd met bloedingscomplicaties. Vergeleken met clopidogrel komen er met prasugrel 32% meer ernstige TIMI bloedingen plaats, waaronder levensbedreigende en fatale bloedingen. Bij patienten op ticagrelor komen 25% meer niet-CABG-gerelateerde ernstige TIMI bloedingen voor [10,11].

Deze single-center, single-arm, pilot studie zal de haalbaarheid en veiligheid onderzoeken van genotype-geleide clopidogrel monotherapie in CYP2C19 extensive metabolizers die zich met NSTEMI/ACS presenteren en PCI ondergaan. Onze hypothese is dat genotype-geleide clopidogrel monotherapie veilig is met betrekking tot bleedings- en ischemische eindpunten.

REFERENCES

1. Godschalk TC, Hackeng CM, ten Berg JM. Towards Personalized Medicine Based on Platelet Function Testing for Stent Thrombosis Patients. *Thrombosis*. 2012;2012:1-11. doi:10.1155/2012/617098
2. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2020;42(14):1289-1367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575
3. Tada T, Byrne RA, Simunovic I, et al. Risk of Stent Thrombosis Among Bare-Metal Stents, First-Generation Drug-Eluting Stents, and Second-Generation Drug-Eluting Stents. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(12):1267-1274. doi:10.1016/j.jcin.2013.06.015
4. Mehran R, Baber U, Sharma SK, et al. Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2032-2042. doi:10.1056/NEJMoa1908419
5. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al. Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI. *JAMA*. 2019;321(24):2414. doi:10.1001/jama.2019.8145
6. Kim C, Hong S-J, Shin D-H, et al. Randomized evaluation of ticagrelor monotherapy after 3-month dual-antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome treated with new-generation sirolimus-eluting stents: TICO trial rationale and design. *Am Heart J*. 2019;212:45-52. doi:10.1016/j.ahj.2019.02.015
7. Hahn J-Y, Song Y Bin, Oh J-H, et al. Effect of P2Y12 Inhibitor Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*. 2019;321(24):2428. doi:10.1001/jama.2019.8146
8. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label. *Lancet*. 2018;392(10151):940-949. doi:10.1016/S0140-6736(18)31858-0
9. Kogame N, Guimarães PO, Modolo R, et al. Aspirin-Free Prasugrel Monotherapy Following Coronary Artery Stenting in Patients With Stable CAD. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(19):2251-2262. doi:10.1016/j.jcin.2020.06.023
10. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-2015. doi:10.1056/NEJMoa0706482
11. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-1057.

doi:10.1056/NEJMoa0904327

12. Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, et al. A Genotype-Guided Strategy for Oral P2Y₁₂ Inhibitors in Primary PCI. *N Engl J Med*.

2019;381(17):1621-1631. doi:10.1056/NEJMoa1907096

13. Janssen PWA, Ten Berg JM. Platelet function testing and tailored antiplatelet therapy. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013;6(3):316-328.

doi:10.1007/s12265-013-9458-z

14. Sofi F, Giusti B, Marcucci R, Gori AM, Abbate R, Gensini GF. Cytochrome P450 2C19*2 polymorphism and cardiovascular recurrences in patients taking clopidogrel: a meta-analysis. *Pharmacogenomics J*. 2011;11(3):199-206.

doi:10.1038/tpj.2010.21

15. Mega JL, Simon T, Collet J-P, et al. Reduced-Function CYP2C19 Genotype and Risk of Adverse Clinical Outcomes Among Patients Treated With Clopidogrel Predominantly for PCI. *JAMA*. 2010;304(16):1821. doi:10.1001/jama.2010.1543

16. Shuldiner AR. Association of Cytochrome P450 2C19 Genotype With the Antiplatelet Effect and Clinical Efficacy of Clopidogrel Therapy. *JAMA*.

2009;302(8):849. doi:10.1001/jama.2009.1232

17. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet*.

2010;376(9749):1312-1319. doi:10.1016/S0140-6736(10)61273-1

18. Wallentin L, James S, Storey RF, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518464-12-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire effectiviteits eindpunt: het beoordelen van het ischemisch risico van genotype-geleide clopidogrel monotherapie tijdens de eerste 6 maanden na succesvolle PCI in patienten met non-ST elevatie ACS.

Primaire veiligheids eindpunt: het beoordelen van het bloedingsrisico van genotype-geleide clopidogrel monotherapie tijdens de eerste 6 maanden na succesvolle PCI in patienten met non-ST elevatie ACS.

Onderzoeksopzet

Single-center, open-label, proof-of-concept trial om de veiligheid en effectiviteit van genotype-geleide clopidogrel monotherapie te onderzoeken na succesvolle PCI in patienten met non-ST elevatie ACS.

Na 1, 3 en 6 maanden (+/- 2 weken) na index PCI worden patienten gebeld om klinische events, adverse events en medicatie gebruik uit te vragen. Daarnaast worden de medische dossiers doorgenomen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Vóór PCI: - Oplaaddosis prasugrel 60mg of ticagrelor 180mg of clopidogrel 600mg, minimaal 2u voor CAG
Ná PCI: - Clopidogrel 1dd75mg gedurende 6 mnd - Na 6 mnd: behandeling aan behandelend cardioloog

Inschatting van belasting en risico

- Patienten worden gecontacteerd per telefoon op 1, 3 en 6 maanden na index PCI.
- Het weglaten van ascal zal waarschijnlijk leiden tot minder bloedingscomplicaties, echter het is onbekend of het een verhoogd risico op ischemische events geeft (doel studie).

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)

Patienten van 18 jaar of ouder kunnen deelnemen indien zij aan alle onderstaande criteria voldoen:

- Klinische diagnose van NSTEMI-ACS (NSTEMI of instabiele AP)
- Succesvolle PCI (volgens behandelend arts) met implantatie van een nieuwe generatie DES
- Genotypering toont CYP2C19 extensive metabolizer

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Bekende allergie of contraindicatie voor aspirine of clopidogrel
- Gelijktijdig gebruik van orale antistolling
- Huidige indicatie voor DAPT bij opname
- Hoog-risico eigenschappen van PCI waaronder aangedane hoofdstam, chronische totale occlusie, bifurcatie laesie waarvoor 2 stents noodzakelijk zijn, graft (arterieel of v. saphenica), ernstig verkalkte laesies waarvoor rotablatie noodzakelijk is, stents in 3 of meer coronairen, 3 of meer stents, en stentlengte van >60mm.
- Recente CVA, TIA of intracraniele bloeding
- Ernstige leverstoornis (Child Pugh klasse C)
- Geplande chirurgische interventie binnen 6 maanden na PCI
- Geplande revascularisatie van restlaesies
- Zwanger of borstvoeding tijdens deelname
- Deelname in andere interventionele studie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 4

Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	26-07-2023
Aantal proefpersonen:	75
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-05-2023
Soort:	Eerste indiening
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	CTIS2024-518464-12-00
EudraCT	EUCTR2022-003061-38-NL
CCMO	NL82555.100.22