

Een gereduceerde dosis trombolytische behandeling voor patiënten met tussenliggend-hoog-risico acute longembolie: een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek.

Gepubliceerd: 02-11-2021 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511321-54-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Hoofddoelstelling: Om de werkzaamheid van gereduceerde dosis trombolytische therapie te evalueren bij patiënten met acute...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56449

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PEITHO-3

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

afsluiting van een longslagader

Aandoening

longembolie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Clinical Research and Innovation Direction (DRCI)

Overige ondersteuning: Academische Sponsor in Frankrijk; Assistance publique - Hôpitaux de Paris, Boehringer Ingelheim, Canadian Institutes of Health Research (CIHR), D. Collen Research Foundation, French Ministry of health - Programme hospitalier de Recherche Clinique - PHRC 2016 (PHRCN-16-0580), German Research Foundation - KO 1939/3-1, 2019

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: longembolie, PEITHO, trombolytische behandeling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het voornaamste resultaat is de samenstelling van (1) sterfte door alle oorzaken of (2) hemodynamische decompensatie of (3) objectief bevestigde terugkerende longembolie op dag 30.

Secundaire uitkomstmaten

De volgende belangrijke secundaire resultaten zullen worden opgenomen in een hiërarchische analyse:

- 1) Fatale of GUSTO ernstige of levensbedreigende bloeding binnen 30 dagen
- 2) Netto klinisch voordeel bepaald als de samenstelling van het voornaamste werkzaamheidsresultaat en GUSTO ernstige of levensbedreigende bloeding binnen 30 dagen
- 3) Sterfte door alle oorzaken binnen 30 dagen

De volgende secundaire resultaten worden niet opgenomen in de hiërarchische analyse:

- 4) Longembolie-gerelateerd overlijden binnen 30 dagen
- 5) Hemodynamische decompensatie binnen 30 dagen
- 6) Noodzaak voor reddingstrombolyse, katheter-gerichte behandeling of chirurgische embolectomie binnen 30 dagen
- 7) Terugkerende longembolie binnen 30 dagen
- 8) Ischemische of hemorragische beroerte binnen 30 dagen
- 9) Ernstige bijwerkingen binnen 30 dagen
- 10) Sterfte door alle oorzaken op twee jaar
- 11) Aanhoudende kortademigheid vastgesteld door de schaal van de Raad voor Medisch onderzoek (MRC) op dag 180 en op twee jaar
- 12) Functioneel resultaat met gebruik van de post-VTE functionele schaal op dag 180 en op 2 jaar
- 13) Aanhoudende RV dysfunctie op dag 180 en op 2 jaar gedefinieerd als een gemiddelde of hoge kans op pulmonale hypertensie bij echocardiografie volgens ESC-criteria
- 14) Bevestigde chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie op 2 jaar gedefinieerd volgens ESC-criteria
- 15) Gebruik van gezondheidszorg binnen 30 dagen en 180 dagen post randomisatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bij patiënten met tussenliggend risico longembolie wordt trombolytische behandeling geassocieerd met een reductie in het gecombineerde risico van hemodynamische decompensatie en overlijden maar ook met een verhoogd risico van grote en intracraniale bloeding. Het effect van trombolytische bloeding op het

risico op overlijden is nog steeds controversieel bij deze patiënten. Vroegere studies suggereren dat gereduceerde dosis trombolytische behandeling even efficiënt is als de volledige dosis maar geassocieerd wordt met een daling van het risico op bloeding. In dit onderzoek zullen we de werkzaamheid en veiligheid evalueren van een gereduceerde dosis trombolytische therapie bij patiënten met tussenliggend hoog-risico acute longembolie.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511321-54-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Hoofddoelstelling:

Om de werkzaamheid van gereduceerde dosis trombolytische therapie te evalueren bij patiënten met acute tussenliggend-hoog risico longembolie op dag 30.

Secundaire doelstellingen:

- Om de veiligheid te evalueren van een gereduceerde dosis trombolytische therapie bij patiënten met tussenliggend hoog-risico acute longembolie.
- Om het netto klinisch voordeel te evalueren van gereduceerde dosis trombolytische therapie bij patiënten met tussenliggend hoog-risico acute longembolie
- Om het effect te evalueren van een gereduceerde dosis trombolytische therapie op het algemene sterftecijfer bij patiënten met tussenliggend hoog-risico acute longembolie
- Om het effect te evalueren van gereduceerde dosis trombolytische therapie op lange-termijn sterftecijfer, functionele achteruitgang, residuele rechterventrikel (RV) dysfunctie en chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie
- Om het effect te evalueren van gereduceerde-dosis trombolytische therapie op gebruik van gezondheidszorgmiddelen

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd placebo-gecontroleerd dubbel-blind multicentrum, multinationalaal onderzoek met lange-termijn opvolging.

Onderzoeksperiode:

- De patiënten zullen worden gerecruteerd over een periode van 48 maand
- De duur van de deelname voor de patiënt is 24 maand
- De totale duur van de studie is 72 maanden

Aantal centra:

Ongeveer 90-100 centra in 13-14 landen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Nadat inclusie- en exclusiecriteria geverifieerd zijn, zal het studieprotocol uitgelegd worden aan de patiënt en vrije en geschreven geïnformeerde toestemming zal worden verkregen. Randomisatie zal uitgevoerd worden met een IWRS niet meer dan zes uur na de bevestiging van de inclusiecriteria. Studiemedicijn (alteplase of alteplase placebo) zal worden toegediend in de laatste 30 dagen van randomisatie. De bezoeken van de opvolgstudie omvatten een opvolgbezoek na 30 dagen, een opvolgbezoek na zes maand en een opvolgbezoek na 24 maand. Echocardiografie zal worden uitgevoerd bij opvolgbezoeken op zes maand en 24 maand.

Inschatting van belasting en risico

Nadat inclusie- en exclusiecriteria geverifieerd zijn, zal het studieprotocol uitgelegd worden aan de patiënt en vrije en geschreven geïnformeerde toestemming zal worden verkregen.

Randomisatie zal uitgevoerd worden met een IWRS niet meer dan zes uur na de bevestiging van de inclusiecriteria.

Studiemedicijn (alteplase of alteplase placebo) zal worden toegediend in de laatste 30 dagen van randomisatie.

De bezoeken van de opvolgstudie omvatten een opvolgbezoek na 30 dagen, een opvolgbezoek na zes maand en een opvolgbezoek na 24 maand. Echocardiografie zal worden uitgevoerd bij opvolgbezoeken op zes maand en 24 maand

Belasting voor patiënt:

- beantwoorden van vragen over het gebruik van de gezondheidszorg bij de 30-dagen follow-up visite en de 180-dagen follow-up visite
- echocardiographie bij inclusie, 180 dagen en 2 jaar

Voordeel voor de patiëntengroep:

Betere toekomstige behandelingsoptie van patiënten met een tussenliggend-hoog risico acute longembolie.

Contactpersonen

Publiek

Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Clinical Research and Innovation Direction (DRCI)

Avenue Claude Vellefaux 1
Parijs 75010
FR

Wetenschappelijk

Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Clinical Research and Innovation Direction (DRCI)

Avenue Claude Vellefaux 1
Parijs 75010
FR

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 18 jaar of ouder;
- Objectief bevestigde acute longembolie met eerste symptomen na 2 weken of minder vóór randomisatie.
- * Objectieve bevestiging is gebaseerd op tenminste één van de volgende criteria: (a) tenminste een segmentale ventilatie- doorbloeding mismatch bij longscans; (b) CT pulmonale angiografie of selectieve pulmonale angiografie welke een opvulfout toont of een abrupte obstructie van een segmentale of meer proximale longslagader;
- Acute longembolie bevestigd binnen 24 uur vóór randomisatie;
- Hoog risico op vroegtijdig overlijden, of op hemodynamische decompensatie, of terugkerende longembolie, aangegeven door tenminste één van de volgende criteria: (a) systolische bloeddruk (SBP) ≤ 110 mm Hg tijdens tenminste 15 min bij werving, (b) tijdelijke behoefte aan vochttoediening en/of behandeling met lage dosis catecholamines omwille van arteriële hypotensie bij presentatie, op voorwaarde dat de patiënt gestabiliseerd kon worden binnen 2 uur na opname en een SBP van ≥ 90 mmHg houdt en passende orgaanperfusie zonder catecholamine-infusie; (c) ademhalingsfrequentie > 20 /min of $SpO_2 < 90\%$ (of gedeeltelijke arteriële zuurstofdruk < 60 mmHg) in rust terwijl lucht uit de kamer wordt ingeademd, (d) gedocumenteerde voorgeschiedenis van chronisch symptomatisch hartfalen gedefinieerd als eerdere diagnose van hartfalen (i.e. hartfalen met gereduceerde, matig gereduceerde of behouden ejectiefractie) of behandeling voor hartfalen op enig moment gedurende de afgelopen 12 maanden;
- * RV- disfunctie aangegeven door RV/LV diameter verhouding > 1.0 op

echocardiografie apicale vierkamer- of subcostale vierkamerweergave of op CTPA(dwarsvlak);

- Serum troponine I of T concentratie boven de bovengrens van lokale normaal met gebruik van een hooggevoeligheidstest; * Mogelijkheid om de patiënt te randomiseren binnen 6 uur nadat de onderzoeker het resultaat krijgt van de tweede van de twee criteria voor RV disfunctie (RV/LV diameter verhouding > 1.0) en myocardiëtel (serum troponine I of T concentratie boven de bovengrens van de lokale normaalwaarde), eender wat laatst komt;
- Getekend geïnformeerd toestemmingsformulier;
- [Frankrijk] Patiënt verzekerd onder een systeem van sociale zekerheid

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Hemodynamische instabiliteit, gedefinieerd door tenminste één van de volgende criteria
 - hartstilstand;
 - Obstructieve shock, gedefinieerd als: (i) SBP < 90 mm Hg, of vasopressoren vereist om een SBP $\geq$ 90 mmHg te bereiken ondanks een gepaste opvulstatus; en (ii) eind-orgaan hypoperfusie (veranderde mentale staat; koude, klamme huid; oligurie/anurie; verhoogd serumlactaat);
 - geïsoleerde aanhoudende hypotensie (SBP < 90 mmHg, of een systolische bloeddrukdaling $\geq$ 40 mmHg voor > 15 min), indien niet veroorzaakt door nieuw ontstane aritmie, hypovolemie, of sepsis
- Actieve bloeding
- voorgeschiedenis van niet-traumatische intracraniale bloedingen
- Acute ischemische beroerte of transient ischemic attack (TIA) in de afgelopen 6 maanden
- Bekend neoplasma/metastase van het centrale zenuwstelsel
- Neurologische, oftalmologische, abdominale, cardiale, thoracale, vasculaire of orthopedische chirurgie of letsel in de afgelopen 3 weken
- Aantal bloedplaatjes < $100 \times 10^9/L$
- INR > 1.4. Indien INR niet beschikbaar: protrombine-tijdratio < 60%. Als zowel INR als protrombinetijd worden gemeten, is INR relevant voor de beoordeling van dit criterium.
- Behandeling met bloedplaatjesaggregatieremmers anders dan (a) acetylsalicylzuur (ASA) $\leq$ 100 mg eenmaal per dag of (b) clopidogrel 75 mg eenmaal per dag of (c) een enkele laaddosis ASA of clopidogrel. Duale anti-bloedplaatjestherapie (ASA + clopidogrel) is niet toegestaan.
- Elke directe orale anticoagulant binnen 12 uur na inclusie
- Ongecontroleerde hypertensie gedefinieerd door SBP > 180 mm Hg op moment van inclusie
- Bekende pericarditis of endocarditis
- Bekend significant risico op bloeding volgens de beoordeling van de onderzoeker

- Toediening van trombolytica in de afgelopen 4 dagen
- Plaatsing van vena-cava-filter of pulmonale trombectomie in de afgelopen 4 dagen
- [Italië en Nederland] Deelname aan een ander interventioneel klinisch onderzoek binnen 30 dagen na opname
- [Alle landen behalve Italië en Nederland] Deelname aan een andere interventionele klinische studie.
- Eerdere deelname aan deze studie
- Bekende overgevoeligheid voor alteplase, gentamicine (een residu van het Actilyse® productieproces aanwezig in spoorhoeveelheden), elk van de hulpstoffen van Actilyse®, of laagmoleculair-gewichtsheparine (LMWH)
- Bekende eerdere immuunheparine geïnduceerde trombocytopenie
- Bekende ernstige leverziekte (graad ≥ 3) inclusief leverfalen, cirrose, portale hypertensie (slokdarmvarices) en actieve hepatitis
- Acute symptomatische pancreatitis
- Gastro-intestinale zweren of slokdarmvarices, beschreven in de afgelopen 3 maanden
- Bekend arterieel aneurysma, arteriële of veneuze malformaties
- Zwangerschap of bevalling in de afgelopen 30 dagen of huidige borstvoeding
- Vrouwen met vruchtbaarheidspotentieel die geen negatieve zwangerschapstest hebben bij het inclusiebezoek en geen van de volgende anticonceptiemethoden gebruiken: hormonale anticonceptie of spiraaltje of bilaterale occlusie van de eileiders
- Elke andere aandoening die naar de mening van de onderzoeker een verhoogd risico voor de patiënt zou opleveren bij de start van de onderzoeksbehandeling
- Levensverwachting van minder dan 6 maanden, of onvermogen om 6 maanden opvolging te voltooien.
- Patiënt onder wettelijke bescherming

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum: 01-05-2022
Aantal proefpersonen: 75
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-11-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-07-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-09-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-10-2023

Soort: Amendement
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	ID
CTIS	CTIS2024-511321-54-00
EudraCT	EUCTR2018-000816-96-NL
CCMO	NL77628.058.21