

Orale directe factor Xa-remmer rivaroxaban bij patiënten met acute symptomatische diep-veneuze trombose of longembolie die een sterke CYP 3A4-inductor gebruiken.

Gepubliceerd: 09-12-2008 Laatste bijgewerkt: 05-05-2024

Deze studie is bedoeld om aan te tonen dat bij patiënten met diep-veneuze trombose of longembolie die een sterke CYP 3A4-inductor gebruiken, het gebruik van deze hogere rivaroxaban-dosis resulteert in een zelfde rivaroxaban-concentratie in het bloed...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Embolieën en trombose
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON32634

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

13238/De Einstein CYP-cohortstudie

Aandoening

- Embolieën en trombose

Synoniemen aandoening

veneuze tromboembolie; trombosebeen (diep veneuze trombose in het been) en longembolie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bayer

Overige ondersteuning: Het farmaceutisch bedrijf: Bayer HealthCare AG

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CYP 3A4-inductor, diep-veneuze trombose, longembolie, rivaroxaban

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire onderzoeks variabele is de populatie PK / PD van een aangepast rivaroxaban dosering bij patiënten met een acute, proximale diep-veneuze trombose (DVT) of acute longembolie (LE) bij gelijktijdig gebruik van een sterke inductor CYP 3A4

Secundaire uitkomstmaten

Het optreden van symptomatische terugkerende veneuze trombo-embolie en ernstige bloedingen/klinisch relevante niet-ernstige bloedingen zal worden gedocumenteerd.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Rivaroxaban is een nieuw antistollingsmiddel dat op dit moment wordt getest bij een grote groep patiënten met diep-veneuze trombose of longembolie. Onder normale omstandigheden is de dosis rivaroxaban voor de behandeling van diep-veneuze trombose of longembolie 15 mg tweemaal daags gedurende 3 weken gevolgd door 20 mg eenmaal daags gedurende een langere periode. Het effect van rivaroxaban kan echter worden beïnvloed door medicatie die tot de groep van de zogeheten sterke CYP 3A4-inductoren behoort. Voorbeelden van sterke CYP 3A4-inductoren zijn carbamazepine, fenytoïne, rifampicine/rifampine en rifabutine. Als een patiënt zo'n sterke CYP-inductor in combinatie met rivaroxaban gebruikt, zal het effect van rivaroxaban aanzienlijk minder zijn en de behandeling van diep-veneuze trombose of longembolie mogelijk minder

doeltreffend maken. Deze studie is bedoeld om aan te tonen dat bij patiënten die een sterke CYP-inductor gebruiken de rivaroxaban-dosis hoger dan normaal moet zijn om hetzelfde therapeutische effect te bereiken als bij patiënten die rivaroxaban zonder een sterke CYP 3A4-inductor gebruiken.

Doel van het onderzoek

Deze studie is bedoeld om aan te tonen dat bij patiënten met diep-veneuze trombose of longembolie die een sterke CYP 3A4-inductor gebruiken, het gebruik van deze hogere rivaroxaban-dosis resulteert in een zelfde rivaroxaban-concentratie in het bloed en een door rivaroxaban teweeggebrachte bloedverdunnende werking als bij patiënten die de normale rivaroxaban-dosis gebruiken zonder een sterke CYP 3A4-inductor.

Hiernaast wordt het optreden van symptomatische terugkerende veneuze trombo-embolie en ernstige bloedingen/klinisch relevante niet-ernstige bloedingen gedocumenteerd.

Nadat de hele studie is beëindigd wordt uw arts geïnformeerd over de studieresultaten in het algemeen. Uw arts zal deze op uw verzoek met u bespreken. Als er kwesties zijn m.b.t. uw specifieke gezondheidstoestand, zal uw arts deze met u bespreken. Dit zal niet meteen gebeuren nadat uw deelname aan de studie is beëindigd. Er is namelijk wat tijd nodig om de resultaten te analyseren.

Onderzoeksopzet

De Einstein CYP 13238 studie is een multicenter cohort studie die de aangepaste dosering van rivaroxaban zal evalueren bij patienten met acute symptomatische diep-veneuze trombose of longembolie die concomitant een sterke CYP 3A4 inductor gebruiken gedurende de 3-maanden durende periode van deelname aan de studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na inclusie krijgen alle proefpersonen rivaroxaban 30 mg 2 maal daags tijdens drie weken gevolgd door rivaroxaban 20 mg 2 maal daags. Alle proefpersonen worden na de drie maanden behandelingsperiode gedurende 1 maand geobserveerd.

Inschatting van belasting en risico

In het kader van deze studie wordt de proefpersoon gevraagd om 6 studiebezoeken af te leggen; tijdens deze bezoeken worden bloedmonsters afgenomen: op dag 1 (1 bloedmonster), dag 15 (3 bloedmonsters), dag 30 (1 bloedmonster), 60 (2 bloedmonsters), 90 (1 bloedmonster). Dag 121 (follow-up); op dag 8 wordt een telefonisch contact gepland.

De studiebezoeken nemen 2 tot 3 uur in beslag; het bezoek op dag 15 (3

bloedmonsters) kan 3 tot 4 uur in beslag nemen.

De studiebehandeling duurt 3 maanden; daarna volgt een observatieperiode van 1 maand.

Aangezien rivaroxaban een bloedverdunner is, kan het middel (net als alle andere bloedverdunders) een verhoogd risico op bloedingen veroorzaken. Deze bloedingen kunnen licht en onbeduidend zijn, maar in zeldzame gevallen kan hierbij ook een orgaan betrokken zijn en kunnen ze ernstig of zelfs fataal zijn. Het bloedingsrisico kan verhoogd zijn bij patiënten met hoge bloeddruk (arteriële hypertensie) en/of gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen die ook de bloedstolling voorkomen (waaronder geneesmiddelen als aspirine en andere veel gebruikte pijnstillers).

Rivaroxaban is reeds getest bij gezonde vrijwilligers en patiënten. De dosis rivaroxaban die we bij deze studie gebruiken bleek even doeltreffend en veilig te zijn als de standaardbehandelingswijze, maar dan zonder de noodzaak van regelmatige laboratoriumcontrole van het antistollingseffect. Rivaroxaban kan meer of minder doeltreffend blijken te zijn dan de standaardbehandeling met enoxaparine en warfarine of acenocoumarol. Als rivaroxaban minder doeltreffend is, wordt dit zo spoedig mogelijk opgemerkt en wordt de behandeling onmiddellijk veranderd door de studiearts.

De veiligheid van 10 mg rivaroxaban is beoordeeld in verschillende studies, waaronder drie fase-III-studies bij patiënten die een grote orthopedische operatie van de benen (totale heupvervanging of totale knievervanging) ondergingen en gedurende maximaal 39 dagen werden behandeld. In deze studies werd rivaroxaban vergeleken met enoxaparine, een veelgebruikte bloedverdunner. Vaak (>1%) gemelde bijwerkingen waren bloedarmoede, misselijkheid, verhoogde concentratie leverenzymen (zoals ALT, AST, GGT) en bloedingscomplicaties na chirurgie. Minder vaak werd melding gemaakt van een verhoogde concentratie bilirubine (een bloedafbraakproduct) en enzymen die voedselbestanddelen afbreken (lipase en amylase).

Het is nog niet bekend of het studiegeneesmiddel consequenties kan hebben voor een ongeboren kind. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die besluiten om deel te nemen dienen in te stemmen met het gebruik van geschikte voorbehoedsmiddelen gedurende de gehele studie en controle op zwangerschap met behulp van urinetests.

Aangezien het studiegeneesmiddel nog in het ontwikkelingsstadium verkeert, kunnen er bijwerkingen zijn die nog niet bekend zijn en waarvan nog geen melding is gemaakt. Daarom wordt aan de proefpersoon gevraagd om de arts of iemand van het studiepersoneel in te lichten over eventuele nieuwe symptomen.

Contactpersonen

Publiek

Bayer

Bayer HealthCare AG
51368 Leverkusen
Duitsland

Wetenschappelijk

Bayer

Bayer HealthCare AG
51368 Leverkusen
Duitsland

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)

- 1) Bevestigde acute symptomatische proximale diep-veneuze trombose en/of longembolie
- 2) Concomitant gebruik van een sterke CYP 3A4 inductor (remmer), zoals carbamazepine, phenytoin, rifampicin/rifampin, rifabutin, tijdens de studieperiode van 3 maanden
- 3) schriftelijke geïnformeerde toestemming

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Wettelijke beperkingen voor een te jonge leeftijd (landspecifiek)
2. Trombectomie, insertie van een filter, of gebruik van een fibrinolytisch middel om de huidige episode van DVT en/of LE te behandelen
3. Andere indicatie voor VKA dan DVT en/of LE
4. Meer dan 36 uur vóór de randomisatie behandeling met therapeutische doseringen van een bloedverdunnende behandeling of meer dan een enkelvoudige dosis VKA voorafgaand aan de randomisatie
5. Deelname aan een andere farmacotherapeutische studie binnen 30 dagen
6. Creatinineklaring < 30 ml/min
7. Significante leverziekte (bv. acute hepatitis, chronische actieve hepatitis, cirrose) of ALAT > 3 x ULN
8. Bacteriële endocarditis
9. Levensverwachting < 3 maanden
10. Actieve bloeding of hoog risico op bloeding waardoor een contra-indicatie bestaat voor behandeling met enoxaparin of VKA
11. Systolische bloeddruk >180 mmHg of diastolische bloeddruk >110 mmHg
12. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd zonder goede anticonceptie-maatregelen (dat wil zeggen een methode van anticonceptie met een fout percentage <1% gedurende de studieperiode (inclusief de observatieperiode). Deze methoden van anticonceptie bevatten, volgens de richtlijn van niet - klinische veiligheidsonderzoeken voor uitvoering van een humane trial voor farmaceutische producten (CPMP/ICH/286/95, modificatie), consequent en correct gebruik van hormonen met implantaten en injecteerbare middelen, gecombineerde orale anticonceptiva, hormoon bevattende intra-uteriene middelen, chirurgische sterilisatie, seksuele onthouding en vasectomie), zwangerschap of borstvoeding.
13. Gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A4-remmers (bijv, HIV-proteaseremmers, systemisch ketoconazol)
14. Gebruik van een sterke CYP 3A4 inductors phenobarbital/primidone of St John's Wort

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum: 01-12-2008
Aantal proefpersonen: 10
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: nog niet aanwezig
Generieke naam: Rivaroxaban

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-12-2008
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-02-2009
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-02-2009
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-03-2009
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-02-2010
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-06-2010
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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
EudraCT	EUCTR2008-003303-31-NL
CCMO	NL25826.018.08