

Europese Ambulance acuut coronair syndroom Angiox studie: EUROMAX

Gepubliceerd: 23-02-2010 Laatste bijgewerkt: 02-05-2024

Om aan te tonen dat vroegtijdige toediening van bivalirudine de uitkomsten na 30 dagen verbetert wanneer het wordt vergeleken met de huidige standaardbehandeling bij patiënten met acuut coronair syndroom met ST-elevatie (STE-ACS), bedoeld voor een...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38053

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EUROMAX

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

Synoniemen aandoening

acuut coronair syndroom met ST-elevatie (STE-ACS), hartinfarct

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medicines Company

Overige ondersteuning: The Medicines Company UK Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: acuut coronair syndroom met ST-elevatie, ambulancedienst, bivalirudine,

primaire percutane coronaire interventie (PCI)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunt na 30 dagen:

- Een combinatie van dood en niet aan CABG gerelateerde zware bloeding (volgens protocol definitie).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Dood of recidiverend infarct (MI) na 30 dagen
- Dood, recidiverend infarct (MI) of door ischemie veroorzaakte revascularisatie (IDR) na 30 dagen
- Dood na 30 dagen en na 365 dagen
- Recidiverend infarct (MI) na 30 dagen
- IDR na 30 dagen
- Death, re-infarction (MI) or IDR at 30 days
- Death, re-infarction (MI) or non-CABG-related protocol major bleeding at 30 days

Zware bloeding na 30 dagen (protocol, TIMI-schaal en GUSTO-schaal)

- Lichte bloeding na 30 dagen (protocol, TIMI-schaal en GUSTO-schaal)
- Incidentie van trombocytopenie na het startpunt en na 30 dagen
- Stenttrombose (ARC-definitie) na 30 dagen
- Beroerte na 30 dagen

Subanalyse:

. Subanalyse ST-segmentresolutie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In gerandomiseerd klinisch onderzoek is aangetoond dat primaire coronaire interventie de ideale therapie is voor patiënten met een acuut coronair syndroom met ST-segmentelevatie. Een snelle diagnose van het klinische symptoomcomplex, starten met een antitrombosebehandeling met acetylsalicylzuur, clopidogrel en niet-gefractioneerde heparine, snel vervoer van de patiënt naar een hart-cath-laboratorium voor het uitvoeren van een diagnostische coronaire angiografie en een daaruit volgende therapie, afhankelijk van de diagnose in overeenstemming met de huidige Europese richtlijnen, zijn essentieel om zeker te kunnen zijn van een langdurig succesvolle behandeling. Aangetoond is dat het vroeg inzetten van anticoagulantia, de zogenaamde trombine-inhibitoren, die voorkomen dat trombine wordt aangemaakt en in werking gezet, complicaties door trombo-embolies kan voorkomen, met name bij gelijktijdig gebruik van inhibitoren voor de plaatjesaggregatie. De trombine-inhibitor bivalirudine, merknaam Angiox®, is in heel Europa toegelaten voor de behandeling van patiënten met een acuut coronair syndroom (instabiele angina pectoris en acuut coronair syndroom met non-ST-segmentelevatie) die in aanmerking komen voor vroege coronaire interventie, en ook als intraveneus anticoagulantium tijdens percutane coronaire interventie. Tijdens het HORIZONS AMI onderzoek, waaraan meer dan 3.600 proefpersonen met acuut coronair syndroom met ST-segmentelevatie meewerkten, werd bivalirudine vergeleken met een standaardtherapie met niet-gefractioneerde heparine en GP IIa/IIIb inhibitoren en werd aangetoond dat het veilig en even effectief is ($p=0.006$ wat betreft de 'netto klinische neveneffecten'). In dit EUROMAX-onderzoek zullen de effectiviteit en de veiligheid van een vroege toediening van bivalirudine worden onderzocht, wanneer dat al wordt ingezet op het moment dat de patiënt met acuut coronair syndroom met ST-segmentelevatie naar het hart-cath-laboratorium wordt overgebracht. Het doel van het onderzoek is te ontdekken of een vroege toediening van bivalirudine aan patiënten met een acuut coronair syndroom met ST-segmentelevatie in een 30 dagen durende behandeling betere resultaten geeft dan de huidige standaardtherapie met niet-gefractioneerde heparine, al dan niet in combinatie met een GP IIa/IIIb inhibitor. EUROMAX is een Europees, multicenter, multinationaal, toekomstgericht, gerandomiseerd, open-label, fase IIB-onderzoek, met een beoogde onderzoekspopulatie van 3.680 personen.

Doel van het onderzoek

Om aan te tonen dat vroegtijdige toediening van bivalirudine de uitkomsten na 30 dagen verbetert wanneer het wordt vergeleken met de huidige standaardbehandeling bij patiënten met acuut coronair syndroom met ST-elevatie (STE-ACS), bedoeld voor een behandelingsstrategie voor primaire percutane coronaire interventie (PCI) na presentatie via ambulancedienst of bij centra waar PCI niet wordt uitgevoerd.

Onderzoeksopzet

Prospectief, gerandomiseerd, niet-geblindeerd onderzoek in meerdere centra in meerdere landen waarin bivalirudine wordt vergeleken met andere hedendaagse, op richtlijnen gebaseerde behandelingen (met uitzondering van bivalirudine)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten die gedurende de afgelopen 12 uur langer dan 20 minuten symptomen hadden van een acuut coronair syndroom met ST-segmentelevatie en die worden overgebracht naar een ziekenhuis dat is uitgerust voor primaire coronaire interventie, krijgen informatie over het onderzoek en worden, nadat zij schriftelijk hun geïnformeerde toestemming gegeven hebben, gerandomiseerd in een 1:1 verhouding ingedeeld voor hetzij behandeling met bivalirudine of de overeenkomende standaardtherapie. Alle patiënten krijgen gedurende minstens een jaar ook acetylsalicylzuur en een P2Y12-receptorblokker, de gebruikelijke behandeling. De behandeling met bivalirudine wordt gedurende de diagnostische coronaire angiografie voortgezet en, als primaire coronaire interventie nodig is, tot 4 uur na het einde van de procedure. Als er geen coronaire interventie wordt gedaan, wordt gedurende maximaal 72 uur bivalirudine in een lage dosis toegediend, volgens besluit van degene die het onderzoek uitvoert. De dosis en de behandelingstermijn bij degenen die in de controlegroep vallen die met de standaardtherapie behandeld wordt, zijn overeenkomstig de behandelingsvoorschriften volgens de Europese richtlijnen. Overigens krijgen de patiënten de standaardtherapie voor de behandeling van een acuut coronair syndroom met ST-segmentelevatie. Als de patiënt voldoet aan de inclusiecriteria, wordt het onderzoek in de ambulance of in het ziekenhuis van eerste opname aan hem uitgelegd en wordt hem gevraagd een verklaring van geïnformeerde toestemming te ondertekenen. Dan worden de patiënten gerandomiseerd en krijgen ze de aangewezen onderzoeksmedicatie. Bij aankomst in het hart-cath-laboratorium kan de diagnostische coronaire angiografie en zo nodig aansluitend de coronaire interventie worden uitgevoerd zoals gepland, volgens het standaardprotocol van het ziekenhuis. Deelname aan het onderzoek zal niet leiden tot een langere opname van de patiënt in het ziekenhuis. Alle patiënten worden tijdens hun verblijf in het ziekenhuis regelmatig klinisch gecontroleerd. Vervolgcontroles worden uitgevoerd na 30 dagen en na een jaar. In samenhang met dit onderzoek wordt van elke patiënt in totaal 75 ml bloed afgenomen, verdeeld over 5 tijdstippen.

Inschatting van belasting en risico

Het is onontkoombaar dat nog niet alle bijwerkingen en risico*s die met Angiox gepaard gaan, zijn ontdekt. Een zeer veel voorkomende bijwerking (meer dan een op de tien patiënten) van behandeling met bivalirudine is bloeding, die overal in het lichaam kan optreden en tot complicaties kan leiden zoals:

Ø Bloedarmoede (een lage bloedceltelling)

Ø Hematoom (bloeduitstorting)

Ø Bloeding en blauwe plekken op de plek waar u bent geprikt die pijnlijk kunnen zijn

Ø Een afname van het aantal bloedplaatjes in uw bloed. Daardoor kan het zijn dat uw bloed niet zo goed stolt.

De bloeding leidt zelden (minder dan een op de duizend patiënten) tot dood of permanente invaliditeit. Bloeding komt vaker voor wanneer Angiox wordt gebruikt met andere bloedverdunners, en in ongeveer 3% van de gevallen zijn dan bloed- of bloedproducttransfusies nodig.

Trombose (bloedstolsels) is een veel voorkomende bijwerking (tussen 1% en 10% van de patiënten) die kan leiden tot ernstige of fatale complicaties, zoals een hartaanval.

De patient kunt een allergische reactie op Angiox krijgen. Dat kan zich uiten in de vorm van kroep (netelroos), jeuk over het hele lichaam of een beklemmend gevoel op de borst. Dit zijn zeldzame bijwerkingen (tussen een op de duizend en een op de honderd patiënten) die ernstig en zelfs fataal kunnen zijn.

Mogelijke zeldzame bijwerkingen zijn:

Ø Hoofdpijn

Ø Veranderingen in de bloeddruk

Ø Veranderingen in uw hartslagfrequentie

Ø Misselijkheid en/of braken

Ø Rugpijn

Ø Pijn op de borst

Ø Kortademigheid

Ø Uitslag

Vrouwen die zwanger zijn, een zwangerschapswens hebben of borstvoeding geven mogen niet meedoen aan het onderzoek. Dit ter bescherming van het (ongeboren) kind.

De patient hebt er baat bij indien Angiox effectiever blijkt dan de andere behandeling die u zou hebben gekregen, of u haalt geen direct voordeel uit deelname aan dit onderzoek. In de toekomst hebben andere mensen met een hartziekte misschien wel baat bij de informatie die we uit dit onderzoek halen.

Contactpersonen

Publiek

Medicines Company

115L Milton Park, Abingdon
Oxfordshire, OX14 4SA
GB

Wetenschappelijk

Medicines Company

115L Milton Park, Abingdon
Oxfordshire, OX14 4SA
GB

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. Van schriftelijk informed consent voorzien voor aanvang van onderzoeksgerelateerde procedures. In de ambulance gerandomiseerde patiënten mogen in eerste instantie een verkorte versie tekenen.
2. ≥ 18 jaar zijn op het moment van randomisatie.
3. Een veronderstelde diagnose van STE-ACS met eerste symptomen van >20 minuten en <12 uur in combinatie met een of meer van het volgende:
 - a. Elevatie ST-segment van ≥ 1 mm in ≥ 2 aangrenzende afleidingen

b. Vermoedelijk nieuwe linkerbundeltakblok

4. Een inferolateraal MI met depressie ST-segment van ≥ 1 mm in ≥ 2 van afleidingen V1-3 met een terminaal positieve T-top

5. Alle patiënten dienen ingepland te worden voor een angiografie +/- PCI (indien geïndiceerd) < 2 uur na het eerste medische contact

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bloedende diathese of ernstige hematologische ziekte of een ziektegeschiedenis met intracerebrale massa, aneurysma, arterioveneuze malformatie, hersenbloeding, intracraniale bloeding of gastro-intestinale of genito-urinaire bloeding in de afgelopen 2 weken.
2. Patiënten die recentelijk in de afgelopen twee weken een operatieve ingreep (met inbegrip van biopsie) hebben ondergaan.
3. Patiënten die warfarine slikken (niet van toepassing indien INR $< 1,5$ is).
4. Patiënten die direct voorafgaand aan randomisatie UFH, LMWH of bivalirudine hebben gehad.
5. Behandeling met trombolytica in de afgelopen 48 uur.
6. Onbetwistbare contra-indicaties of allergie tegen jodiumhoudend contrastmiddelen of tegen de studiemedicatie, die niet van tevoren met, bijvoorbeeld, aspirine of clopidogrel kunnen worden bestreden.
7. Contra-indicaties tegen angiografie, met inbegrip van maar niet beperkt tot ernstige perifere vaatziekte.
8. Indien bekend, zwangere vrouwen of moeders die borstvoeding geven. Vrouwen van vruchtbare leeftijd zullen worden gevraagd of ze zwanger zijn of zwanger denken te zijn.
9. Indien bekend, een creatinineklaring < 30 ml/min of afhankelijk van dialyse.
10. Eerdere deelname aan dit onderzoek.
11. Behandeling met andere onderzoeksmedicatie of medische hulpmiddelen binnen 30 dagen voorafgaand aan randomisatie of voorgenomen gebruik van andere onderzoeksmedicatie of medische hulpmiddelen tijdens dit onderzoek.
12. Patiënten mogen niet worden geselecteerd indien de duur van het gerandomiseerde experimentele geneesmiddel, een infuus met antitrombine, waarschijnlijk minder dan 30 minuten duurt vanaf het moment van de eerste symptomen tot de start van de angiografie.
13. Patiënten mogen niet worden geselecteerd in een ziekenhuis waarin primaire PCI kan worden uitgevoerd (tenzij de katheterisatiekamer op het moment van randomisatie niet beschikbaar is en de patiënt moet worden overgebracht naar een ziekenhuis waar wel primaire PCI's worden gedaan).
14. Geschat lichaamsgewicht van > 120 kg.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-11-2010
Aantal proefpersonen:	800
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-05-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2011

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)

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	EUCTR2008-007290-20-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01087723
CCMO	NL31565.075.10