

Een gerandomiseerd, open-label, multi-centrisch onderzoek met parallelle groepen naar het toevoegen van edoxaban of clopidogrel aan aspirine voor het behoud van doorgankelijkheid bij patiënten met perifere arteriële ziekte na femoropopliteale endovasculaire interventie

Gepubliceerd: 03-01-2013 Laatste bijgewerkt: 25-04-2024

Het evalueren van klinisch relevante bloeding (d.w.z. ernstige of klinisch relevante niet-ernstige bloeding) die optreedt tijdens de behandeling of binnen 3 dagen na het onderbreken of stopzetten van het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel.Het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON40071

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ePAD

Aandoening

- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

perifere arteriële aandoening, vernauwing perifere slagaders (meestal benen)

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Daiichi Sankyo Development Ltd

Overige ondersteuning: Daiichi Sankyo

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: clopidogrel, edoxaban, ePAD, perifere arteriële ziekte

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair doel:

- * Het evalueren van klinisch relevante bloeding (d.w.z. ernstige of klinisch relevante niet-ernstige bloeding) die optreedt tijdens de behandeling of binnen 3 dagen na het onderbreken of stopzetten van het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel.
- * Het evalueren van restenose/reocclusie [gedefinieerd als systolische pieksnelheid (PSV) ratio $\geq 2,4$] in het/de behandelde segment(en), gemeten 1, 3 en 6 maanden na randomisatie met gebruik van een kleurenduplex ultrasonografie-scan (DUS).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen:

- * Het evalueren van bloedingen (ernstige, klinische relevante niet-ernstige, en kleine bloedingen) die optreden tijdens de behandeling of binnen 3 dagen na het onderbreken of stopzetten van het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel.
- * Het evalueren van alle andere klinische en laboratoriumonderzoeken voor de

veiligheid, inclusief bijwerkingen (adverse events, AE's), ernstige bijwerkingen (serious adverse events, SAE's), en andere voorvallen van bijzonder belang (d.w.z. hepatische voorvallen).

*Het karakteriseren van de farmacokinetiek (PK) en farmacodynamica (PD) van edoxaban bij patiënten met PAD.

Andere doelstellingen: Het evalueren van:

- * De verandering in de PSV-ratio in het/de behandelde segment(en) na 3 en 6 maanden in vergelijking met na 1 maand;
- * De verandering ten opzichte van de baseline in enkel-brachialis index (arm brachial index, ABI) na 3 maanden en 6 maanden; voor de definitie van ABI, zie Bijlage 17.1.2;
- * Rutherford stadium na 1, 3 en 6 maanden; voor de stadia van de Rutherford classificatie, zie Bijlage 17.1.1.;
- * Symptomatische acute trombose;
- * Revascularisatie van doellaesie (percutaan of chirurgisch);
- * Ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen (major adverse cardiovascular events, MACE) (een composiet van niet-fataal myocardinfarct (MI)/niet-fatale beroerte en overlijden door cardiovasculaire oorzaken);
- * Fatale en niet-fatale systemische embolische voorvallen (systemic embolic events, SEE)
- * Amputaties;
- * Overlijden door alle oorzaken.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De huidige medicatie na een endovasculaire ingreep bestaat uit levenslang aspirine en clopidogrel gedurende 1 tot 3 maanden. Deze huidige behandeling is niet gestaafd op resultaten van klinische onderzoeken.

Door de endovasculaire behandeling kleven de bloedplaatjes aan het subendothelium, dit is blootgelegd na dilataie van het bloedvat. het subendothelium collageen activeert de bloedplaatjes en bloedplaatjes aggregatie wordt gemedieerd door fibrinogeen receptor GPIIb/IIIa. Hierbij wordt subendothelium weefsel factor TF vrijgegeven en dit vormt een complex met factor VIIa (FVIIa), deze circuleert in het plasma. Zo wordt de aanmaak van coagulatiefactoren en vorming van fibrine getriggerd. Het remmen van plaatjesaggregatie en het afremmen van coagulatie en fibrinevorming kan een optimale strategie zijn ter preventie van thrombose en restenose na endovasculaire interventie.

Daarom stellen we voor in deze studie edoxaban dosis 60 mg QD gedurende 3 maanden samen met aspirine te nemen om te evalueren om deze behandeling effectief is om de doorgankelijkheid van het bloedvat na een femoropopliteale endovasculaire ingreep te behouden. Dit in vergelijking met behandeling met clopidogrel.

Doel van het onderzoek

Het evalueren van klinisch relevante bloeding (d.w.z. ernstige of klinisch relevante niet-ernstige bloeding) die optreedt tijdens de behandeling of binnen 3 dagen na het onderbreken of stopzetten van het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel.

Het evalueren van restenose/reocclusie [gedefinieerd als systolische pieksnelheid (PSV) ratio $\geq 2,4$] in het/de behandelde segment(en), gemeten 1, 3 en 6 maanden na randomisatie met gebruik van een kleurenduplex ultrasonografie-scan (DUS).

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een gerandomiseerde, open-label, multicentrische proof-of-concept studie met parallelle groepen en een actieve controle bij patiënten met PAD, ter evaluatie van de veiligheid en de potentiële werkzaamheid van enerzijds edoxaban/aspirine of de huidige behandelingspraktijk (dubbele plaatjesremmende therapie) met clopidogrel/aspirine na een femoropopliteale endovasculaire interventie.

Geschikte proefpersonen zijn patiënten met symptomatische PAD die een geslaagde interventie hebben ondergaan (met of zonder stentplaatsing). De proefpersonen zullen tijdens de randomisatie gestratificeerd worden volgens klinisch centrum/onderzoekscentrum, interventie met/zonder stentplaatsing, en volgens factoren waarvoor een dosisaanpassing van edoxaban vereist is. Nadat bevestigd is dat de proefpersonen aan alle inclusiecriteria voldoen en aan geen van de exclusiecriteria voldoen, en na afronding van de schriftelijke geïnformeerde toestemming, zullen de proefpersonen zo snel mogelijk na een adequate hemostase (d.w.z. 4 uur na hemostase) gerandomiseerd en gedoseerd worden via een interactief voice/web antwoordsysteem (interactive voice/web response system) en in een verhouding 1:1 aan een van de twee behandelingsgroepen worden toegewezen:

1. Edoxaban 60 mg per dag (QD) op een achtergrondtherapie van aspirine 100 mg per dag. (Zie Rubriek 3.2.1.2 voor instructies over dosisaanpassingen), of,
2. Clopidogrel 75 mg per dag op een achtergrondtherapie van aspirine 100 mg per dag.

De eerste dosis edoxaban 60 mg per dag zal zo snel mogelijk na een adequate hemostase (d.w.z. binnen 4 uur na hemostase) worden toegediend en daarna eenmaal per dag gedurende 3 maanden. Er zal een oplaaddosis clopidogrel van 300 mg worden toegediend als eerste dosis (d.w.z. binnen 4 uur na hemostase) daarna gevolgd door 75 mg per dag gedurende 3 maanden;

De proefpersonen zullen een kleurenduplex ultrasonografie-scan (DUS) ondergaan na 1, 3 en 6 maanden. Deze echografische beeldvorming zal dienen om het primaire eindpunt van werkzaamheid vast te leggen (restenose gedefinieerd als PSV-ratio $\geq 2,4$) in de/het behandelde segment(en) gemeten na 1, 3 en 6 maanden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

1. Edoxaban 60 mg per dag (QD) op een achtergrondtherapie van aspirine 100 mg per dag. (Zie Rubriek 3.2.1.2 voor instructies over dosisaanpassingen), of, 2. Clopidogrel 75 mg per dag op een achtergrondtherapie van aspirine 100 mg per dag.

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan de studie zal 180 dagen (6 maanden) duren. De patiënt zal 7x naar het ziekenhuis komen in het kader van de studie. Deze studievizites zullen ongeveer 2 uur duren. Gedurende deze studievizites zullen volgende onderzoeken uitgevoerd worden:

- duplexechografie
- lichamelijk onderzoek
- parameters (bloeddruk, hartfrequentie, ademhalingsfrequentie, temperatuur)

- er zullen vragen gesteld worden
- bloedstaal afnemen
- urinestaal afnemen
- ECG

Edoxaban heeft een snelle en voorspelbare start van anticoagulerende actie. Het heeft het potentieel om even effectief te zijn als LMWH en vitamine K antagonisten omdat het direct FXa remt.

Bijkomende voordelen van Edoxaban zijn dat het een oraal in te nemen geneesmiddel is, en hierdoor is het dus makkelijker in gebruik dan andere anticoagulantie die intraveneus of subcutaan toegediend worden.

In tegenstelling tot vitamine K antagonisten moet er bij het gebruik van edoxaban geen regelmatige labcontrole (bloedname) gedaan worden om het anticoagulerend effect te bekijken en om het risico op serieuze bloedingen te minimaliseren.

Het doel van de studie is het evalueren of het toevoegen van edoxaban aan behandeling met aspirine na een femoropopliteale endovasculaire ingreep de doorgankelijkheid van het bloedvat kan behouden en nieuwe stenosevorming kan voorkomen. De effectiviteit zal vergeleken worden met de huidige therapie= clopidogrel (Plavix) + Aspirine.

De meest voorkomende bijwerkingen van Edoxaban zijn bloeding en verandering in leverbloedwaarden.

De meest voorkomende bijwerking van clopidogrel is bloedingen. Dit kan in zeer zeldzame gevallen ook een bloeding in het hoofd/hersenen veroorzaken (een zeldzame aandoening die beroerte of dood kan veroorzaken). Aspirine (acetylsalicylzuur) kan ook bijwerkingen hebben. Mensen die allergisch zijn aan dit medicijn of mensen met astma, aanhoudende maagproblemen (zure oprispingen, maaglast, maagpijn), zweren, bloedingsproblemen mogen geen aspirine nemen, tenzij anders voorgeschreven door de arts.

Contactpersonen

Publiek

Daiichi Sankyo Development Ltd

Chiltern Place, Chalfont Park x
Gerrards Cross, Buckinghamshire SL9 0BG
GB

Wetenschappelijk

Daiichi Sankyo Development Ltd

Chiltern Place, Chalfont Park x
Gerrards Cross, Buckinghamshire SL9 0BG
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. Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen ouder dan de minimumleeftijd van meerderjarigheid (landspecifiek);
2. Rutherford stadia 2-5; enkel als er geen ulcers zijn thv de hiel en/of blootliggende pezen en/of bot
3. Oppervlakkige femorale popliteale laesie boven de knie (3 cm proximaal aan de mediale femorale condyle) en $\geq 50\%$ stenose of occlusie;
4. Ten minste één run-off bloedvat naar de voet met of zonder bijkomende endovasculaire interventie;
5. Geslaagde interventie, gedefinieerd als bevestiging op een angiografie van $\leq 30\%$ residuele stenose en afwezigheid van een flowbeperkende dissectie;
6. Adequate hemostase op het vasculaire toegangspunt binnen 24 uur na de interventie;
7. Proefpersonen zijn ook geschikt als ze een geslaagde bijkomende endovasculaire interventie(s) hebben ondergaan tijdens de index interventie;
8. In staat om een ondertekende geïnformeerde toestemming te bezorgen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

1. Berekende creatinineklaring (CrCL) < 30 ml./min
2. Femoraal of popliteaal aneurysma;
3. Adjunctief gebruik van trombolytica;
4. Alle extravasatie of distale embolisatie die niet succesvol werd behandeld;
5. Ongecontroleerde hypertensie volgens het oordeel van de onderzoeker (bv. systolische bloeddruk >170 mmHg of diastolische bloeddruk > 100 mmHg ondanks antihypertensiva)
6. Intolerantie voor aspirine;
7. Intolerantie voor clopidogrel;
8. Contra-indicatie voor antistollingsmiddelen of plaatjesremmers en alle andere contra-indicaties die vermeld staan in de lokale etikettering van aspirine en/of clopidogrel
9. Actieve bloeding of bekend hoog risico voor bloedingen of voorgeschiedenis van intracraniale, of spontane intra-oculaire, spinale retroperitoneale of intra-articulaire bloeding; manifeste gastro-intestinale (GI) bloeding of actieve ulcus binnen het afgelopen jaar;
10. Proefpersonen die op het tijdstip van de randomisatie een dubbele plaatjesremmende of antistollingsbehandeling krijgen; proefpersonen die vóór de interventie een oplaaddosis clopidogrel of andere P2Y₁₂-receptor antagonisten krijgen; zie Bijlage 17.5 voor details;
11. Behandeling met cilostazol binnen 24u na randomisatie
12. Proefpersonen die verboden gelijktijdige medicatie krijgen [fibrinolytica, chronisch gebruik van niet-steroïdale ontstekingsremmers (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDS) > 4 dagen per week, en orale of parenterale niet-aspirine NSAID's en sterke P-gp-remmers];
13. Eerdere beroerte of MI of acuut coronair syndroom binnen 3 maanden;
14. Chronische leverziekte [alanine transaminase (ALT) en/of aspartaat transaminase (AST) >= 2 x de bovengrens van normaal (upper limit of normal, ULN); totaal bilirubine (TBL) >= 1,5 x ULN]; proefpersonen met verhoogd TBL door bekend syndroom van Gilbert kunnen in het onderzoek worden opgenomen;
15. Voorgeschiedenis van een positieve test voor hepatitis B-antigeen of hepatitis C-antilichaam;
16. Proefpersonen die een experimenteel geneesmiddel of hulpmiddel hebben gekregen binnen 30 dagen vóór randomisatie, of die van plan zijn om een dergelijke experimentele behandeling te krijgen tijdens de onderzoeksperiode
17. Proefpersonen die reeds eerder werden gerandomiseerd naar een studie met edoxaban (DU-176b);
18. Vruchtbare vrouwen die geen afdoende anticonceptieve maatregelen treffen (d.w.z. een anticonceptiemethode met een falingsgraad < 1 % tijdens het verloop van de studie inclusief de observationele periode) en vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven:
Opmerking: Deze anticonceptiemethodes zijn volgens het richtsnoer betreffende niet-klinische veiligheidsstudies voor onderzoeken naar farmaceutische middelen met mensen (CPMP/ICH/286/95, modificatie) consistent en correct gebruik van hormonen bevattende implantaten of injecteerbare middelen, gecombineerde orale anticonceptiemiddelen, hormonen bevattende spiraaltjes, chirurgische sterilisatie, seksuele onthouding, en vasectomie voor de mannelijke partner;
19. Proefpersonen met de volgende diagnoses of situaties:
*Actieve kwaadaardigheid uitgezonderd voor adequaat behandelde niet-melanome

huidkanker of andere niet-invasieve of in-situ neoplasmata (bv. baarmoederhalskanker in situ);

*Gelijktijdige behandeling met een kankertherapie (geneesmiddelen, radiotherapie, en/of chirurgie);

*Andere significante actieve gelijktijdige medische aandoening of infectie;

*Levensverwachting < 12 maanden;

20. Proefpersonen die waarschijnlijk het protocol niet zullen naleven (bv. niet-coöperatief gedrag, niet in staat om terug te komen voor de volgende bezoeken, en/of maakt om een andere reden, naar mening van de onderzoeker, weinig kans om het onderzoek te voltooien);

21. Proefpersonen met een aandoening die, naar mening van de onderzoeker, de proefpersoon aan een verhoogd risico op letsel zou blootstellen indien de proefpersoon aan het onderzoek zou deelnemen

22. Voorgeschiedenis van door heparine geïnduceerde trombocytopenie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-07-2013
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	aspirine
Generieke naam:	acetylsalicylzuur

Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Edoxaban tosylaat
Generieke naam:	DU-176b
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Plavix
Generieke naam:	clopidogrel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-01-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: TWOR: Toetsingscommissie Wetenschappelijk Onderzoek Rotterdam e.o. (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-03-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: TWOR: Toetsingscommissie Wetenschappelijk Onderzoek Rotterdam e.o. (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-05-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: TWOR: Toetsingscommissie Wetenschappelijk Onderzoek Rotterdam e.o. (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-05-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: TWOR: Toetsingscommissie Wetenschappelijk Onderzoek Rotterdam e.o. (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-06-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: TWOR: Toetsingscommissie Wetenschappelijk Onderzoek Rotterdam e.o. (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	TWOR: Toetsingscommissie Wetenschappelijk Onderzoek Rotterdam e.o. (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	TWOR: Toetsingscommissie Wetenschappelijk Onderzoek Rotterdam e.o. (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	TWOR: Toetsingscommissie Wetenschappelijk Onderzoek Rotterdam e.o. (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	TWOR: Toetsingscommissie Wetenschappelijk Onderzoek Rotterdam e.o. (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	TWOR: Toetsingscommissie Wetenschappelijk Onderzoek Rotterdam e.o. (Rotterdam)

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	EUCTR2012-003009-88-NL
CCMO	NL42559.101.12

Resultaten

Einddatum onderzoek: 02-12-2014

Totaal aantal deelnemers: 14

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries