

# Een prospectief, gerandomiseerd, open-label, geblindeerd onderzoek met eindpuntevaluatie (PROBE) met parallelle groepen ter vergelijking van edoxaban (DU-176b) met enoxaparine/warfarine gevolgd door alleen warfarine bij proefpersonen die een geplande elektrische cardioversie van non-valvulair atriumfibrilleren ondergaan

Gepubliceerd: 17-04-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

De primaire doeltreffendheidsdoelstelling van dit onderzoek is: \*\*Het vergelijken van de incidenties van de samengestelde eindpunten van beroerte, systemisch embolisch voorval, (systemic embolic event, SEE), myocardiinfarct (MI) en cardiovasculaire (...)

|                             |                                            |
|-----------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                            |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                            |
| <b>Type aandoening</b>      | Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                      |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON40676

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

ENSURE

## Aandoening

- Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG

### Synoniemen aandoening

beroerte en trombo-embolisme

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Daiichi Pharmaceutical

**Overige ondersteuning:** Daiichi Sankyo

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** beroerte, cardioversie, Edoxaban, trombo-embolisme

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

incidenties van de samengestelde eindpunten van beroerte, systemisch embolisch voorval, (systemic embolic event, SEE), myocardinfarct (MI) en cardiovasculaire (CV) mortaliteit tussen de edoxaban-groep en de enoxaparine/warfarine-groep vanaf de randomisatie tot het einde van de follow-up (FU).

eindpunten van zware en klinisch relevante niet-zware (clinically-relevant non-major, CRNM) bloeding tussen de edoxaban-groep en de enoxaparine/warfarine-groep vanaf de eerste toediening van de onderzoeksmedicatie tot het einde van de behandeling + 3 dagen.

### Secundaire uitkomstmaten

incidenties van de samengestelde eindpunten van beroerte, SEE, MI, CV

mortaliteit en zware bloedingen tussen de edoxabangroep

en de enoxaparine/warfarinegroep vanaf de randomisatie tot het einde van de FU.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

AF is een aandoening die steeds vaker voorkomt naarmate mensen ouder worden. Patiënten met AF hebben een hoger risico op het krijgen van een beroerte en andere bloedstollingscomplicaties. Een beroerte vindt plaats wanneer er een bloedvat in de hersenen begint te lekken of als er een bloedstolsel in komt.

Op dit moment worden patiënten met AF die een cardioversie ondergaan meestal behandeld met een geneesmiddel dat warfarine wordt genoemd, of met andere bloedverdunners. Warfarine is een geneesmiddel dat in dit onderzoek wordt gebruikt. Warfarine wordt gebruikt om beroertes bij patiënten met AF te voorkomen. Mensen die warfarine innemen, moeten regelmatig een bloedonderzoek laten uitvoeren om er zeker van te zijn dat ze niet te veel of te weinig van het geneesmiddel nemen. Te veel warfarine kan ernstige bloedingen veroorzaken. Warfarine kan ook interacties veroorzaken als het wordt ingenomen met andere veelgebruikte geneesmiddelen. Mensen die warfarine gebruiken, moeten bepaalde voedingsmiddelen, alcohol en voedingssupplementen vermijden. Vanwege deze problemen ontwikkelt Daiichi Sankyo een nieuw geneesmiddel dat in tabletvorm wordt ingenomen.

Dit onderzoek is bedoeld om dit nieuwe geneesmiddel te vergelijken met warfarine om te kijken of het veilig en effectief is bij het voorkomen van trombo-embolie (vorming van een bloedstolsel (trombus) in een bloedvat die losraakt, mee wordt genomen in de bloedcirculatie en een ander bloedvat blokkeert) en beroertes (die ontstaan doordat een bloedvat in de hersenen geblokkeerd raakt door een stolsel) bij patiënten met AF die elektrische cardioversie hebben ondergaan.

### Doel van het onderzoek

De primaire doeltreffendheidsdoelstelling van dit onderzoek is:

**\*\*Het vergelijken van de incidenties van de samengestelde eindpunten van beroerte, systemisch embolisch voorval, (systemic embolic event, SEE), myocardinfarct (MI) en cardiovasculaire (CV) mortaliteit tussen de edoxaban-groep en de enoxaparine/warfarine-groep vanaf de randomisatie tot het einde van de follow-up (FU).**

De primaire veiligheidsdoelstelling van dit onderzoek is:

**\*\*Het vergelijken van de samengestelde eindpunten van zware en klinisch relevante niet-zware (clinically-relevant non-major, CRNM) bloeding tussen de edoxaban-groep en de enoxaparine/warfarine-groep vanaf de eerste toediening van de onderzoeksmedicatie tot het einde van de behandeling + 3 dagen.**

De secundaire doelstelling van dit onderzoek is:

Het vergelijken van de incidenties van de samengestelde eindpunten van beroerte, SEE, MI, CV mortaliteit en zware bloedingen tussen de edoxabangroep en de enoxaparine/warfarinegroep vanaf de randomisatie tot het einde van de FU.

## **Onderzoeksopzet**

Dit is een prospectief, gerandomiseerd, open-label onderzoek met geblindeerde eindpuntevaluatie (PROBE) met parallelle groepen bij proefpersonen met bevestigd aanhoudend AF van ten hoogste 12 maanden voor wie een elektrische cardioversie gepland is. Het doel van dit onderzoek is het vergelijken van de incidentie van de samengestelde eindpunten van beroerte, SEE, MI en overlijden door een CV oorzaak en van de incidentie van zware en CRNM bloedingen na elektrische cardioversie met of zonder TEE in de edoxaban-groep versus de enoxaparine/warfarine-groep. Samengestelde eindpunten van de voornaamste doeltreffendheids- en veiligheidsparameters zullen eveneens worden getest.

### **Stratificatie**

De stratificatie in het onderzoek wordt op de volgende niveaus uitgevoerd:

- \* aanpak van de cardioversie (met of zonder TEE), zoals bepaald door de onderzoeker;
- \* ervaring van de proefpersoon wat betreft het gebruik van anticoagulantia ten tijde van de randomisatie (eerder anticoagulantia gebruikt of nooit anticoagulantia gebruikt);
- \* gekozen dosis edoxaban (volledige dosis van 60 mg of verlaagde dosis van 30 mg). Een proefpersoon met één of meer factoren (CrCL  $\leq$  15 ml/min en  $\leq$  50 ml/min, laag lichaamsgewicht [ $\leq$  60 kg] die gelijktijdig p-gremmers (met uitzondering van amiodaron) gebruikt, krijgt de verlaagde dosis (30 mg) edoxaban indien hij of zij is gerandomiseerd naar de edoxaban-groep.

De proefpersonen worden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar twee behandelingsgroepen binnen elk stratum. De registratie wordt gestuurd om in elk stratum een evenwichtige behandelingstoewijzing te bereiken. De werving gaat door tot minstens 1000 proefpersonen in elke groep een cardioversie (spontaan of elektrisch) hebben ondergaan.

### **Stratum met TEE**

#### **Warfarine-groep:**

Op de dag van randomisatie (dag -3) moeten proefpersonen die bij deze groep zijn ingedeeld:

- a) ofwel niet eerder anticoagulantia genomen hebben, of VKA genomen hebben maar een subtherapeutische internationaal genormaliseerde verhouding (INR) ( $<2,0$ )

hebben, of andere coagulantia dan VKA (bv. dabigatran, rivaroxaban of apixaban OF parenterale anticoagulantia) genomen hebben;

b) ofwel anticoagulantia genomen hebben en op het moment van randomisatie een INR van  $\geq 2$  hebben.

Proefpersonen in categorie a) beginnen de behandeling met minimaal 1 dosis elk van enoxaparine en warfarine op de dag van de randomisatie, en zij blijven met deze geneesmiddelen doorgaan tot een INR  $\geq 2$  is bereikt. Nadat de therapeutische breedte (therapeutical range, TR) is bereikt, stoppen de proefpersonen met enoxaparine en gaan ze door met warfarine tot het einde van de behandeling (dag 28 na de procedure).

Proefpersonen in categorie b) zullen geen enoxaparine nodig hebben en beginnen de behandeling met alleen warfarine. Als de proefpersoon bij randomisatie een INR  $>3$  heeft, wordt de dosis warfarine in het onderzoek aangepast om een therapeutische INR-waarde van 2,0-3,0 te bereiken en te behouden. Raadpleeg deel 16.8 voor gedetailleerde instructies met betrekking tot behandeling met warfarine in het onderzoek.

In beide categorieën zullen binnen de eerste paar dagen na aanvang van de warfarine-behandeling INR-metingen plaatsvinden, met een frequentie van eens in de 2 à 3 dagen, tot de waarde de TR bereikt. Daarna zullen de proefpersonen de geplande onderzoeksbezoeken afleggen, en zullen ze mogelijk ook ad-hoc-INR-controles ondergaan als de onderzoeker dat nodig acht.

Zowel TEE als cardioversie kunnen plaatsvinden op de dag van de randomisatie, mits de proefpersoon ten minste 1 dosis enoxaparine heeft ontvangen of, voor patiënten die op het moment van randomisatie geen enoxaparine nodig hebben, de INR van de patiënt binnen de TR (2,0-3,0) ligt. Cardioversie moet in elk geval binnen 3 dagen na de randomisatie worden uitgevoerd.

Als er door de TEE geen trombi in de atria worden ontdekt, zal er elektrische cardioversie worden uitgevoerd, en blijven proefpersonen enoxaparine (indien hiermee begonnen is bij randomisatie) en warfarine gebruiken tot hun INR de TR bereikt. In beide categorieën is het belangrijk ernaar te streven om binnen 8 dagen na de randomisatie de TR van warfarine te bereiken en deze tijdens de periode van de onderzoeksbehandeling te handhaven. Als er na 14 behandelingsdagen nog enoxaparine wordt gegeven, wordt dit automatisch aan de sponsor gemeld.

Edoxaban-groep:

Op de dag van de randomisatie beginnen de proefpersonen hun behandeling met edoxaban, en ze gaan met deze behandeling door tot de dag van de TEE/cardioversie (dag 0). Als de proefpersoon van een eerder anticoagulans overgaat op edoxaban, wordt dit gedaan overeenkomstig het overgangsalgoritme dat in bijlage 16.5.1 vermeld staat (d.w.z. ofwel stoppen met VKA en beginnen met edoxaban wanneer de INR  $\geq 2,5$  is, of, voor nieuwe anticoagulantia [nouveaux anticoagulants, NOAC] zoals dabigatran, rivaroxaban of apixaban of parenterale anticoagulantia (bv. heparines met een laag moleculair gewicht), beginnen met edoxaban wanneer de volgende dosis van het NOAC genomen moet worden (NB: voor ongefractioneerde heparine [unfractionated heparin, UFH] wordt 4 uur na de laatste dosis UFH

begonnen met edoxaban). TEE en cardioversie kunnen op dezelfde dag plaatsvinden, maar cardioversie moet binnen 3 dagen na de randomisatie worden uitgevoerd.

De cardioversieprocedure zelf moet plaatsvinden tussen ongeveer 2 uur en 12 uur na toediening van de dosis edoxaban op de dag van de procedure.

De volgende dosis edoxaban wordt ingenomen op de dag na de cardioversie en vervolgens om de 24 uur. Als er geen trombi in de atria door de TEE worden ontdekt, vindt de elektrische cardioversie plaats en gaat de proefpersoon door met edoxaban tot dag 28 na de procedure.

Alle proefpersonen worden 30 dagen lang (tot dag 58) na beëindiging van de behandeling met warfarine/edoxaban in beide groepen opgevolgd met het oog op hun veiligheid. Als er tijdens de TEE-procedure wel trombi worden ontdekt, zal de proefpersoon niet in aanmerking komen voor een hierop volgende cardioversie en wordt de behandeling mogelijk gestopt (wel zal de proefpersoon blijven deelnemen aan het onderzoek, inclusief de followupperiode).

De onderzoekers zullen aangemoedigd worden om door te gaan met de behandeling met het geneesmiddel waarnaar de proefpersoon gerandomiseerd was, en om de TEE op dag 28 te herhalen voor beoordeling van de progressie van de trombus.

Opmerking: herhaling van deze TEE is niet verplicht om in het onderzoek te blijven.

Proefpersonen met een niet geslaagde cardioversie of terugval van hun AF kunnen naar het oordeel van de onderzoeker opnieuw een cardioversie ondergaan; de duur van de behandeling in het onderzoek zal echter berekend worden op basis van de dag van de eerste cardioversie.

Deze proefpersonen zullen aangemoedigd worden om in het onderzoek te blijven en de behandeling voort te zetten volgens het protocol. Alle proefpersonen met een CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (of CHADS<sub>2</sub>)-score  $\geq 2$  (zie bijlage 16.2 voor uitleg over de berekening) en proefpersonen met een CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score =1 (wanneer het gebruik van orale anticoagulantia de voorkeur heeft boven aspirine) moeten aan het einde van de onderzoeksbehandeling worden overgezet op een standaardanticoagulans dat in overeenstemming is met de huidige Europese en Amerikaanse richtlijnen voor anticoagulantia-behandeling van patiënten met AF<sup>22</sup>.

Stratum zonder TEE

Warfarine-groep:

Proefpersonen die bij deze groep ingedeeld zijn, zullen:

- a) ofwel VKA vóór de randomisatie genomen hebben en een INR  $\geq 2$  hebben op de dag van de randomisatie;
- b) ofwel een sub-therapeutische INR ( $<2$ ) hebben bij de randomisatie, een ander anticoagulans dan VKA (bv. dabigatran, rivaroxaban of apixaban OF parenterale anticoagulantia) genomen hebben, of helemaal geen anticoagulans genomen hebben.

De volgende algoritmen zullen gebruikt worden:

Proefpersonen in categorie a) hebben geen enoxaparine nodig en beginnen met 21 dagen warfarine als anticoagulans vanaf de dag van de randomisatie (dag -21).

Als de proefpersoon bij randomisatie een INR  $>3$  heeft, wordt de dosis warfarine in het onderzoek aangepast om een therapeutische INR-waarde van 2,0-3,0 te bereiken en te behouden. Raadpleeg deel 16.8 voor gedetailleerde instructies

met betrekking tot behandeling met warfarine in het onderzoek.

De behandeling van de patiënt in deze periode voor de procedure wordt uitgevoerd volgens de instructies in tabel 3-1 van het protocol, in deel 3.1.1.

Proefpersonen in categorie b) ontvangen enoxaparine en dagelijks warfarine tot de INR  $\geq 2.0$  is. Op dat moment wordt gestopt met de toediening van enoxaparine en wordt warfarine voortgezet gedurende een totaal van minstens 21 dagen.

In beide categorieën zullen binnen de eerste paar dagen na aanvang van de warfarine-behandeling INR-metingen plaatsvinden, met een frequentie van eenmaal per 2 à 3 dagen, tot de waarde de TR bereikt. Daarna zullen de proefpersonen de geplande onderzoeksbezoeken afleggen, en zullen zij mogelijk ook ad-hoc-INR-controles ondergaan als de onderzoeker dat noodzakelijk acht. Bij alle proefpersonen vindt de cardioversie plaats op dag 0; dit is minimaal 21 dagen na aanvang van de behandeling met de onderzoeksmedicatie of binnen 3 dagen daarna. In tabel 3-1 vindt u richtlijnen voor de behandeling van patiënten conform de INR-waarde vóór en op de dag van de cardioversie. Bij proefpersonen waarvan de INR op de dag van randomisatie niet binnen de TR (2,0-3,0) valt, is het belangrijk ernaar te streven om de TR van warfarine binnen 8 dagen na de randomisatie te bereiken en de TR tijdens de periode van de onderzoeksbehandeling te handhaven.

Als er na het bezoek van dag -7 nog enoxaparine wordt gegeven, wordt de sponsor automatisch gewaarschuwd.

Edoxaban-groep:

Na de randomisatie in dit onderzoek krijgen proefpersonen edoxaban gedurende 21 dagen voorafgaand aan de cardioversie, gevolgd door de cardioversie op dag 0 (of binnen 3 dagen daarna) en nog eens 28 dagen edoxaban beginnend op de dag van de cardioversie. Als de proefpersoon van een eerder anticoagulans overgaat op edoxaban, wordt dit gedaan overeenkomstig het overgangsalgoritme dat in bijlage 16.5.1 vermeld staat (d.w.z. voor VKA stoppen met het geneesmiddel en beginnen met edoxaban wanneer de INR  $\geq 2,5$  is, voor een nieuw anticoagulans [NOAC, zoals dabigatran, rivaroxaban, apixaban] beginnen met edoxaban wanneer de volgende dosis van het NOAC genomen moet worden, of voor parenterale anticoagulantia beginnen met edoxaban wanneer de volgende dosis van het anticoagulans genomen moet worden met uitzondering van UFH waarbij de eerste dosis edoxaban 4 uur na de laatste dosis UFH wordt gegeven). De telling van 21 dagen begint op de dag waarop de eerste dosis edoxaban wordt toegediend.

Beide groepen: Alle proefpersonen worden 30 dagen lang (tot dag 58) na beëindiging van de behandeling met warfarine/edoxaban in beide groepen opgevolgd met het oog op hun veiligheid.

Proefpersonen met een niet geslaagde cardioversie of terugval van hun AF kunnen naar het oordeel van de onderzoeker opnieuw een cardioversie ondergaan; de duur van de behandeling in het onderzoek zal echter berekend worden op basis van de dag van de eerste cardioversie.

Deze proefpersonen zullen aangemoedigd worden om in het onderzoek te blijven en de onderzoeksbehandeling voort te zetten volgens het protocol.

Alle proefpersonen met een CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC (of CHADS<sub>2</sub>)-score  $\geq 2$  (zie bijlage 16.2

voor uitleg over de berekening) en proefpersonen met een CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score =1 (wanneer het gebruik van orale anticoagulantia de voorkeur heeft boven aspirine) moeten aan het einde van de onderzoeksbehandeling worden overgezet op een standaardanticoagulans dat in overeenstemming is met de huidige Europese en Amerikaanse richtlijnen voor anticoagulantia-behandeling van patiënten met AF22, 26, 39.

Deze proefpersonen worden overgezet op de behandeling die door de onderzoeker is gekozen en dit gebeurt strikt volgens de overgangsalgoritmen in bijlage 16.5.2. Proefpersonen met een spontane cardioversie in de periode vóór de procedure (bevestigd door registratie van het sinusritme) zullen toch de 28 dagen behandeling vanaf de dag dat de spontane cardioversie geregistreerd werd, en 30 dagen follow-up (58 dagen in totaal) moeten afronden.

### **Onderzoeksproduct en/of interventie**

o Warfarinetabletten eenmaal daags (met een dosis die gebaseerd is op uw internationaal genormaliseerde verhouding (international normalized ratio, INR) stolseltestresultaten. Sommige patiënten in deze groep kunnen ook enoxaparine ontvangen dat direct onder de huid (subcutaan) wordt geïnjecteerd. o Edoxaban eenmaal daags 60 mg

### **Inschatting van belasting en risico**

Edoxaban \* het experimentele onderzoeksgeneesmiddel

De sponsor heeft recentelijk twee zeer omvangrijke, wereldwijde fase 3-onderzoeken uitgevoerd met maximaal 60 mg edoxaban. Vanaf september 2013 hebben meer dan 17.500 proefpersonen gedurende 12-24 maanden edoxaban ontvangen.

Het grootste bekende risico van de inname van edoxaban is bloedingen. Bloedingen, zoals waargenomen in klinische onderzoeken, kunnen overal plaatsvinden en zijn meestal mild van aard. Er zijn echter ernstige bloedingen en bloedingen in de hersenen, die resulteerden in een beroerte of overlijden, gerapporteerd in zowel de edoxaban- als de warfarinegroepen.

Andere bijwerkingen die zijn geobserveerd bij edoxaban (op basis van de afgeronde onderzoeken naar edoxaban) zijn bloedarmoede, huiduitslag en toegenomen leverenzymen.

Edoxaban is een experimenteel geneesmiddel dat ook onbekende bijwerkingen kan hebben.

Warfarine

De belangrijkste bijwerking van warfarine is bloedingen. Het risico op bloedingen is klein en komt slechts bij ongeveer 1 of 2 op de 100 patiënten per jaar voor. Andere bijwerkingen zijn zwart worden of afsterven (necrose) van de huid en andere weefsels, allergische reacties, huiduitslag, diarree, haaruitval, koorts, gele huid en ogen en leverproblemen, alhoewel deze

complicaties vrij zeldzaam zijn.

Warfarine kan ook interacties veroorzaken als het wordt ingenomen met andere veelgebruikte geneesmiddelen. Mensen die warfarine gebruiken, moeten bepaalde voedingsmiddelen, alcohol en voedingssupplementen vermijden.

Enoxaparine:

Enoxaparine is onderdeel van een geneesmiddelen categorie die \*heparinen met een laag moleculair gewicht\* wordt genoemd. Het werkt door de vorming van stoffen die stolsels veroorzaken tegen te houden. Enoxaparine wordt onder andere op de markt gebracht onder de handelsnamen Lovenox, Xaparin en Clexane. Enoxaparine is een anticoagulans die wordt gebruikt om trombose in diepliggende aderen en longembolie te voorkomen en te behandelen, en die wordt toegediend via een subcutane injectie. De meest voorkomende bijwerkingen zijn bloedingen, milde reacties of irritatie, pijn, bloeduitstorting en roodheid van de huid op de plaats van injectie.

Zwangerschap:

Edoxaban is niet getest bij zwangere vrouwen. De gevolgen van dit geneesmiddel voor een menselijke foetus (ontwikkende baby in de baarmoeder) of een kind dat borstvoeding krijgt, zijn niet bekend.

We hopen dat de resultaten van dit onderzoek de sponsor zullen helpen om te bepalen welke behandelingen voor anticoagulatie voor patiënten met atriumfibrilleren die een cardioversie ondergaan veilig en effectief zijn.

## Contactpersonen

### Publiek

Daiichi Pharmaceutical

Chiltern Place, Chalfon Park .  
Gerrards Cross, Buckinghamshire SL9 0BG  
GB

### Wetenschappelijk

Daiichi Pharmaceutical

Chiltern Place, Chalfon Park .  
Gerrads Cross, Buckinghamshire SL9 OBG  
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)

Om in het onderzoek opgenomen te worden, moeten proefpersonen voldoen aan alle volgende criteria:

1. Het toestemmingsformulier moet ondertekend zijn;
2. Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen moeten ouder zijn dan de minimale wettelijke volwassen leeftijd (verschilt per land);
3. Er moet sprake zijn van aanhoudend AF dat minstens 48 uur, maar \*12 maanden duurt;
  - Aanhoudend AF op het moment van randomisatie moet bevestigd worden door elke willekeurige elektrische opname (bv. routinematig 12-afleidingenelektrocardiogram [ECG], Holterregistratie met ritmestrip, intracardiaal elektrogram of pacemaker) vóór de randomisatie.
  - De duur en het bewijs van AF tijdens de voorafgaande 12 maanden kan worden bevestigd door elke willekeurige elektrische opname of registratie in het medisch dossier van de proefpersoon (bv. medische tabel, samenvatting van ontslagverslag uit het ziekenhuis).
  - Symptomatische patiënten met geen bekende geschiedenis van AF en geen voorafgaande elektrische opname van/over het hartritme beschikbaar hebben van de voorafgaande 12 maanden, worden gerandomiseerd in de studie als er redelijke overtuiging bestaat dat de huidige episode van AF minstens 48 uur duurt en niet langer dan 12 maanden.
4. Er is een elektrische cardioversie gepland voor de proefpersoon;
  - Proefpersonen met AF na een hartoperatie (met inbegrip van katheterablatie) mogen aan het onderzoek meedoen mits ze voldoen aan alle andere inclusiecriteria EN de tijd tussen de operatie en de randomisatie minstens 30 dagen bedraagt. De onderzoeker zal verantwoordelijk zijn voor de beoordeling van risico's die samenhangen met de cardioversie-procedure bij zulke proefpersonen.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

Proefpersonen die aan een van de volgende criteria voldoen, worden uitgesloten van inclusie in het onderzoek:

1. Er is sprake van AF dat beschouwd wordt als van voorbijgaande of reversibele aard (zoals bij myocarditis, na een operatie [tenzij de duur van AF na de hartoperatie >30 dagen is; zie inclusiecriterium #4], ionische stoornissen, thyrotoxicose, pneumonie, ernstige anemie enz.);
2. Proefpersonen met matige of ernstige mitralisstenose, beschadiging van de mitralisklep door een reumatische aandoening, niet-gereseceerd atriaal myxoom of een mechanische hartklep (proefpersonen met biologische hartklepprothesen en/of een gerepareerde klep kunnen worden geïnccludeerd) en/of andere aandoeningen, zoals longembolie, die beschouwd worden als een formele indicatie voor conventionele anticoagulatie; a. Proefpersonen met AF en hartklepziekten zoals mitralisprolaps, mitralisklepregurgitatie en aortaklepziekte kunnen tot het onderzoek worden toegelaten;
3. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van sluiting van het oorspronkelijk aanhangsel van het linker atrium (left atrial appendage, LAA) (ofwel door een operatie, ofwel door een procedure);
4. Er is sprake van gekende aanwezigheid van een trombus in het LAA, het linker atrium, de aorta of intracardiale massa;
5. Proefpersonen met acuut myocardiinfarct, beroerte, acuut coronair syndroom of percutane coronaire interventie in de voorgaande 30 dagen, of proefpersonen die DAPT krijgen ongeacht wanneer het voorval zich heeft voorgedaan;
6. Proefpersonen met om het even welke contraindicatie voor anticoagulantia;
7. Er is sprake van tekenen van bloeding of aandoeningen die gepaard gaan met een hoog risico op bloeding, zoals een zware operatie of een biopsie in de afgelopen 10 dagen;
8. Proefpersonen met aandoeningen die gepaard gaan met een hoog risico op bloeding, zoals een ziektegeschiedenis van intracraniale (spontane of traumatische), intraoculaire, spinale, retroperitoneale of intra-articulaire bloeding; open gastro-intestinale bloeding of actieve maagzweer in het voorgaande jaar; recent ernstig trauma, zware operatie of biopsie van een diepliggend orgaan in de voorgaande 10 dagen; actieve infectieuze endocarditis; ongecontroleerde hypertensie (bloeddruk [blood pressure, BP] hoger dan 170/100 mmHg); of bloedingsstoornis, inclusief gekende of vermoede erfelijke of verworven bloedings- of stollingsziekte;
9. Proefpersonen die een dubbele antistollingsbehandeling krijgen (bv. aspirine plus thiënoprydine, zoals clopidogrel, prasugrel of ticagrelor) of waarvan verwacht wordt dat ze een dergelijke behandeling zullen krijgen;
10. Proefpersonen die verboden gelijktijdige medicaties gebruiken (fibrinolytica, niet aan het onderzoek gerelateerde andere anticoagulantia buiten de middelen die worden gebruikt als overbrugging van/naar de onderzoeksmedicatie), chronisch oraal of parenteraal gebruik van geen aspirine bevattende geneesmiddelen/ nietsteroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAID) gedurende \*4 dagen per week;
11. Proefpersonen die chronische behandeling met cyclosporine krijgen;
12. Proefpersonen met actieve leverziekte of aanhoudende verhoging van leverenzymen/bilirubine (bevestigd door herhaaldelijke beoordelingen met een tussentijd van

ten minste één week):

- Alanine transaminase of aspartaat transaminase \*2x bovenlimiet van de normaalwaarde (upper limit of normal, ULN);
  - Totale bilirubine (total bilirubin, TBL) \*1,5x ULN (proefpersonen met een verhoogde TBL door gekend Gilbert-syndroom kunnen echter wel aan het onderzoek deelnemen);
  - 13. Proefpersonen met nierfalen (eindstadium nierziekte, berekende CrCL <15 ml/min);
  - 14. Proefpersonen met hemoglobine <10 g/dl of aantal bloedplaatjes <100.000 cellen/mcl of aantal witte bloedcellen <3.000 cellen/mcl;
  - 15. Proefpersonen met reeds vooraf geplande invasieve procedures (behalve routinematige endoscopie) of operaties tijdens de onderzoeksperiode, waarbij bloeding wordt verwacht;
  - 16. Proefpersonen die binnen 30 dagen vóór randomisatie een onderzoeksmiddel of hulpmiddel hebben ontvangen, of die van plan zijn een dergelijke experimentele behandeling te ondergaan tijdens de onderzoeksperiode;
  - 17. Vruchtbare vrouwen die geen adequate anticonceptie toepassen, en vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven;
- Opmerking: Vruchtbaar zonder gebruik van adequate anticonceptie (d.w.z. een anticonceptiemethode met een faalpercentage <1% gedurende het onderzoek, inclusief de observatieperiode). Tot deze anticonceptiemethoden behoren volgens de 'Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human trials for pharmaceuticals' (CPMP/ICH/286/95, modification): consequent en correct gebruik van hormoonbevattende implantaten en injecteerbare middelen, gecombineerde orale anticonceptiemiddelen, hormoonbevattende spiraaltjes, operatieve sterilisatie, seksuele onthouding, en vasectomie bij de mannelijke partner);
- 18. Proefpersonen met de volgende diagnose of situatie:
    - Actieve kanker waarvoor ze chemotherapie, bestraling of een zware operatie ondergaan binnen de volgende 3 maanden;
    - Significante actieve gelijktijdige medische aandoening of infectie;
    - Levensverwachting < 6 maanden;
  - 19. Proefpersonen die het protocol waarschijnlijk niet zullen nakomen (bv. oncoöperatief gedrag, geen volgende bezoeken kunnen afleggen, en/of indien de onderzoeker het anderszins onwaarschijnlijk acht dat de proefpersoon het onderzoek zal voltooien);
  - 20. Proefpersonen met gekende drugs- of alcoholverslaving in de afgelopen 12 maanden, naar het oordeel van de onderzoeker;
  - 21. Proefpersonen met een aandoening waardoor de proefpersoon, naar het oordeel van de

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                       |
|------------------|-----------------------|
| Fase onderzoek:  | 3                     |
| Type:            | Interventie onderzoek |
| Onderzoeksmodel: | Anders                |

|             |                         |
|-------------|-------------------------|
| Toewijzing: | Gerandomiseerd          |
| Blinding:   | Open / niet geblindeerd |
| Controle:   | Actieve controle groep  |
| Doel:       | Behandeling / therapie  |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 11-12-2014            |
| Aantal proefpersonen:   | 178                   |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |              |
|-----------------|--------------|
| Soort:          | Geneesmiddel |
| Merknaam:       | EDOXABAN     |
| Generieke naam: | EDOXABAN     |
| Soort:          | Geneesmiddel |
| Merknaam:       | Warfarine    |
| Generieke naam: | Warfarine    |

## Ethische beoordeling

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 17-04-2014         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 19-08-2014         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 04-09-2014         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Datum:              | 05-09-2014         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 09-10-2014         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 14-11-2014         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 04-12-2014         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 13-01-2015         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 03-02-2015         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 10-07-2015         |
| 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  | EUCTR2013-003148-21-NL |
| CCMO     | NL47944.018.14         |