

# Bivalirudine Infuus voor beperking van een ventriculair infarct

Gepubliceerd: 27-02-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

De studie hypothese is dat antistolling met bivalirudine voor primaire PCI in STEMI patiënten met een 4 uur infusie post-PCI de infarct grootte zal verminderen ten opzichte van antistolling met UFH, welke wordt beoordeeld door CMR 5 dagen na het...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt       |
| <b>Type aandoening</b>      | Myocardaandoeningen   |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON41679

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

BIVAL

## Aandoening

- Myocardaandoeningen

### Synoniemen aandoening

Hart Infarct, Ventriculair infarct

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Medicines Company

**Overige ondersteuning:** The Medicines Company

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Bivalirudine, PCI, Ventriculair Infarct

## **Uitkomstmaten**

### **Primaire uitkomstmaten**

Het primaire eindpunt is infarct grootte, vastgesteld met behulp van een CMR (MRI) 5 dagen na de primary PCI.

### **Secundaire uitkomstmaten**

De secudaire eindpunten van dit onderzoek zijn:

- \* CMR microvasculaire obstructie (MVO) beoordeling op 5 dagen
- \* CMR myocard salvage index (MSI) op 5 dagen
- \* CMR evaluatie van LVEF op 5 dagen
- \* CMR evaluatie van LVEF op 90 dagen
- \* TIMI flow en MBG aan het einde van PPCI
- \* In-ziekenhuis NACE tot 5 dagen of ontslag, indien dit eerder is (dood, re-infarct, ischemie gedreven revascularisatie (IDR) en Bloeden Academic Research Consortium (BARC) \* 3 bloeden)
- \* Overleden bij 90 dagen

## **Toelichting onderzoek**

### **Achtergrond van het onderzoek**

De BIVAL studie is een multicenter, internationaal, prospectieve, open-label, gerandomiseerde gecontroleerde fase IIIb studie. Het doel van deze studie is om te bepalen of bivalirudine, in vergelijking met niet-gefractioneerde heparine (UFH), bij een primaire percutane coronaire interventie (PPCI) met grote ST-segment elevatie myocardinfarct (STEMI) het infarctgrootte kan verkleinen.

### **Doel van het onderzoek**

De studie hypothese is dat antistolling met bivalirudine voor primaire PCI in STEMI patiënten met een 4 uur infusie post-PCI de infarct grootte zal verminderen ten opzichte van antistolling met UFH, welke wordt beoordeeld door CMR 5 dagen na het hartinfarct.

Het primaire doel van deze studie is het effect bepalen op infarctgrootte bivalirudine infusie gedurende de duur van PPCI en 4 uur na de ingreep in vergelijking met UFH in PPCI.

De studie zal ook onderzoeken of op basis van de twee behandelingen er verschillen zijn waargenomen in de mate van succesvolle mechanische reperfusie of dat 'letsel'- biomarkers waargenomen verschillen in de grootte van het infarct, LVEF, veiligheid en werkzaamheid kunnen verklaren.

## Onderzoeksopzet

Deze studie is een multi-center , multinationale , open-label , gerandomiseerde gecontroleerde trial bij patiënten die een PPCI ondergaan voor een groot myocardinfarct . De definitie voor een flink infarct wordt beschreven in bijlage 1 van het protocol , en bestaat uit een vereenvoudigde angiografische scoresysteem gebaseerd op de omvang van de hartspier en het gevaar de locatie van de afluiting. In totaal zullen ongeveer 200 patiënten worden opgenomen en gerandomiseerd . Patiënten worden gestratificeerd voorafgaand aan randomisatie volgens : a) de totale duur van ischemische pijn ( < 6 h versus ≥ 6 h ) en ( b ) het terrein. Geschreven toestemming wordt verkregen van patiënten die aan de inclusiecriteria voor de initiatie van een studie - specifieke procedures voldoen.

Alle klinische eindpunten van het onderzoek zal door de onderzoeker gemeld en vastgelegd worden in het elektronische case report form ( eCRF ) en het primaire eindpunt zal worden beoordeeld door een geblindeerd core lab die geen toegang hebben tot informatie over de behandeling of klinische gegevens .

Patiënten zullen worden gevraagd voor deelname aan de studie, voorafgaand aan angiografie, maar zal alleen worden geïncludeerd en gerandomiseerd in de studie na bevestiging van inclusie criteria door angiografie in de hartkatheterisatielaboratorium ( CCL ) . Alle patiënten zullen aspirine en een oplaaddosis van een goedgekeurde P2Y12 remmer (tenzij reeds op onderhoudsdosis ) , zodra logistiek haalbaar is na het eerste medische contact. Het gebruik van bivalirudine voorafgaand aan randomisatie is niet toegestaan. Het gebruik van enoxaparine voorafgaand aan randomisatie is eveneens niet toegestaan. Het gebruik van UFH vóór randomisatie is volgens de standaard procedure toegestaan, en wordt noch aangemoedigd noch ontmoedigd door het studieprotocol en zal worden vastgelegd in de eCRF . Bij de patiënten die via radiale toegang behandeld worden, wat onvermijdelijk zal gebeuren voorafgaand aan randomisatie , kan UFH worden gegeven aan degenen die niet eerder UFH hebben ontvangen, maar re - toediening van UFH aan personen die reeds een bolus had ontvangen in de pre - ziekenhuis is niet toegestaan.

Na een coronaire angiografie en indien :

1 ) er een TIMI 0 of 1 aanwezig is in de IRA en

2 ) aan de angiografische criteria voor een groot hartinfarct wordt voldaan ( zie bijlage 1 in protocol) , en  
3 ) een beslissing wordt genomen over te gaan tot PPCI ,  
dan worden de proefpersonen willekeurig gerandomiseerd 1:1, naar ofwel bivalirudine of UFH (controle) in een open-label setting. Randomisatie zal worden onderverdeeld naar: ( a ) de duur van symptoombegin randomisatie ( < 6 h versus \* 6 h ) en ( b ) site.

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

Bij baseline, post-PCI, einde van 4 uur durend infuus, en bij 12-24 uur na PPCI worden samples van studie biomarkers verzameld (micro-deeltjes vrijkomen, trombine-anti-trombine complexen [TAT], myeloperoxidase [MPO]). Daarnaast worden twee CMRs uitgevoerd (is geen standaard zorg in alle ziekenhuizen) om de infarctgrootte en de LVEF te bepalen (Ejectie Fractie), te bepalen. Een MRI wordt gedaan op 5 dagen en een op 90 dagen na randomisatie.

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

De onderzoeken die bij deze studie worden gevraagd, worden bijna allemaal als standaard procedure door de behandelend arts reeds gedaan, ter voorbereiding voor de patiënten die een PCI zullen ondergaan (zoals de ECG, andere bloed afnames of procedures).

De studie specifieke procedures zijn (die mogelijk niet standaard door de arts worden gedaan): -Informed Consent procedure, en tekenen van toestemmings formulier - 2 CMRs, -bloedafnames voor study van biomarkers.

Risico's voor de patient: -Bloedingen ergens in het lichaam (kleine bloedingen zijn komen zeer vaak voor(\*1/10), ernstige bloedingen komen minder vaak voor (\*1/100 to <1/10). Dit is inclusief bloeding op de toegangsplaats (vaak, treft minder dan 1 op de 10 patiënten), gastro-intestinale bloeding, epistaxis of hematurie (soms, treft minder dan 1 op de 100 patiënten). Bloedingen in de hersenen, ogen en oren zijn zelden gezien (bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten die Angiox). Bloedingen kunnen ernstig zijn en kunnen leiden tot andere ongewone complicaties, zoals hematoom of bloedarmoede. Als de bloeding ernstig genoeg is, kunnen bloedtransfusies nodig zijn, en in zeldzame gevallen zou het kunnen gebeuren dat het de dood als gevolg heeft. De volgende risico's komen niet vaak voor (\*1/100 to <1/10) -Thrombose, want kan resulteren in ernstige of fatale complicaties zoals hart infarct en pijn op de borst, hartritme stoornissen, pijn in de rug of kortademigheid De volgende risico's zijn zeldzaam (\*1/1,000 to \*1/100): Trombocytopenie, Anemie, overgevoeligheid (inclusief anafylactische reactie en shock), hoofdpijn, angina pectoris, pericardiale bloeding, hypotensie, misselijkheid.

Er bestaat een risico van licht ongemak, bloeditstorting, bloeding, zwelling, of (zelden) infectie op de plek waarop de naald werd ingebracht voor het afnemen van bloed en intraveneuze infusie..

Voordelen voor de patient: wanneer het blijkt dat Bivalirudine veiliger en/of effectiever is dan heparine, de standaard behandeling die de patient mogelijk heeft ontvangen, kan de patient er baat bij hebben. Het is echter ook mogelijk dat de patient zelf niet direct baat heeft bij deelname aan het onderzoek, maar dat andere mensen die in de toekomst TAVR zullen ondergaan, baat hebben bij de informatie die uit dit onderzoek is gekomen.

## Contactpersonen

### Publiek

Medicines Company

Talstrasse 59  
Zurich 8001  
CH

### Wetenschappelijk

Medicines Company

Talstrasse 59  
Zurich 8001  
CH

## 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. \* 18 jaar
2. Ervaren ischemische symptomen van > 20 min en < 12 uur en hebben een diagnose van STEMI met ST-segment elevatie van \* 1 mm bij \* 2 aaneengesloten precordiale leads, of vermoedelijk nieuwe linker bundel branch block
3. Hebben schriftelijk toestemming (of mondeling in landen en sites waar deze vorm van toestemming van toepassing is) gegeven voordat er enige studie gerelateerde procedures hebben plaatsgevonden
4. Hebben TIMI 0 of 1 flow in het infarct gerelateerde bloedvat op eerste angiogram
5. Voldoen aan angiografische criteria / score voor een groot infarct op basis van de eerste angiogram (APPROACH score van \* 21)
6. Zijn kandidaat voor PPCI
7. Toedienen van een initiële dosis van 150-325 mg oraal (of 250-500 mg IV) en een oplaad dosis van een goedgekeurde P2Y12 remmer.

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

- 1 . Contra-indicatie of bekende overgevoeligheid voor bivalirudine of UFH
- 2 . Weigering om bloedtransfusie / producten te ontvangen
- 3 . Patienten die coronaire bypass ( CABG ) procedure binnen de eerste 90 dagen moeten ondergaan
- 4 . Bekende 'internationale genormaliseerde ratio' ( INR ) \* 2 of bekende protrombinetijd ( PT ) > 1,5 maal de bovengrens van de normaalwaarde op de dag van de index PPCI , of bekende voorgeschiedenis van hemorragische diathese
- 5 . Behandeling met vitamine K -antagonisten ( VKA ) , binnen 72 uur van PPCI
- 6 . Behandeling met dabigatran , rivaroxaban of andere orale anti - Xa of antitrombine agenten binnen 48 uur voor de PPCI
- 7 . Voorgeschiedenis van hemorragische beroerte , intracraniële bloeding , intracerebrale massa , aneurysma , arterioveneuze misvorming , of recente hoofdletsel ( in de laatste 5 dagen )
- 8 . Patiënten met een voorgeschiedenis van Q-wave MI
- 9 . Bekend glomerulaire filtratiesnelheid ( GFR ) < 30 milliliter ( ml ) / minuut ( min ) of dialyse afhankelijk
- 10 . Grote chirurgische ingreep in de afgelopen 30 dagen
- 11 . Kleine chirurgische / biopsies ingrepen in de afgelopen 3 dagen
- 12 . Bovenste gastro-intestinale of urogenitale bloedingen in de 30 dagen voorafgaand aan randomisatie
- 13 . Beroerte of TIA in 30 dagen voorafgaand aan randomisatie
- 14 . Toediening van trombolitica of GPI 72 uur voor PPCI
- 15 . Toediening van enoxaparine 8 uur voorafgaand aan PPCI
- 16 . Toediening van bivalirudine 12 uur voorafgaand aan PPCI
- 17 . Toediening van fondaparinux of andere LMWH 24 uur voor PPCI

- 18 . Bekende contra-indicaties voor aspirine of P2Y12 remmers
- 19 . Bekende allergie die niet vooraf kan worden behandeld met medicatie voor jodiumhoudende contrastmiddelen
- 20 . Bekende contra-indicatie voor CMR (Cardiac Magnetic Resonance Imaging)
- 21 . Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (1)
- 22 . Eerdere deelname aan deze studie
- 23 . Behandeling met andere experimentele geneesmiddelen of devices binnen de 30 dagen voorafgaand aan de randomisatie of reeds geplande gebruik van andere geneesmiddelen voor onderzoek of devices voordat het primaire eindpunt van deze studie is bereikt.
24. Patiënten met een lichaamsgewicht > 150 kg;( 1 ) De vruchtbare leeftijd wordt gedefinieerd als :  
Een vrouwelijke patiënt is naar verwachting in de vruchtbare leeftijd , tenzij zij aan ten minste een van de volgende criteria voldoet:
  - \* Leeftijd \* 50 jaar en natuurlijk amenorrhoisch gedurende \* 1 jaar \*
  - \* Prematuur ovarieel falen bevestigd door een gynaecoloog
  - \* Eerdere bilaterale salpingo - ovariëctomie of hysterectomie .
  - \* XY genotype , het syndroom van Turner , baarmoeder agenesis .
  - \* Amenorroe na kankertherapie sluit de vruchtbare leeftijd niet uit

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Fase onderzoek:  | 3                       |
| Type:            | Interventie onderzoek   |
| Onderzoeksmodel: | Parallel                |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd          |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd |
| Controle:        | Actieve controle groep  |
| Doel:            | Behandeling / therapie  |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 09-12-2014            |
| Aantal proefpersonen:   | 60                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Angiox                                           |
| Generieke naam: | Bivalirudine                                     |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 27-02-2014                                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 21-07-2014                                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 16-01-2015                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 05-02-2015                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 09-10-2015                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 10-11-2015                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |



## 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  | EUCTR2012-002314-39-NL |
| CCMO     | NL47484.078.14         |