

Antistollingsbehandeling met apixaban (directe factor Xa-remmer) tijdens katheterablatie bij voorkamerfibrillatie: vergelijking met een behandeling met vitamine K-antagonisten

Gepubliceerd: 05-03-2015 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

Aantonen dat een antistollingsbehandeling met de directe factor Xa-remmer apixaban niet minder veilig is dan een behandeling met VKA's ter preventie van perioperatieve complicaties bij patiënten die een katheterablatie ondergaan bij non-valvulair...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44975

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AXAFA

Aandoening

- Hartritmestoornissen

Synoniemen aandoening

hartritmestoornis., Voorkamerfibrillatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Kompetenznetz Vorhofflimmern e.V. (AFNET) [Atrial Fibrillation NETwork]

Overige ondersteuning: non-commercial sponsor Kompetenznetz Vorhofflimmern e.V. (AFNET e.V.) [German Atrial Fibrillation Competence NETwork]

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Katheterablatie, Ononderbroken antistollingsbehandeling, Perioperatieve complicaties, Voorkamerfibrillatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Een samenstelling van:

- overlijden, door welke oorzaak dan ook;
- CVA (ischemisch CVA, subarachnoïdale bloeding en hemorragisch CVA);

en

- ernstige bloedingen, beoordeeld als BARC-type 2 of hoger.

Secundaire uitkomstmaten

- Bloedingen, van welke aard dan ook.
- Ernstige bloedingen volgens de ISTH- en TIMI-criteria.
- Aantal CVA*s, andere systemische embolieën, en overlijdensgevallen door welke oorzaak dan ook.
- Tijd tussen randomisatie en ablatie.
- Overnachtingen in het ziekenhuis na de ablatie.
- Berekening van de kosten inzake gezondheidszorg.
- Aantal ziekenhuisopnames door cardiovasculaire oorzaken.
- Duur van de behandeling voorafgaand aan de ablatie en de totale duur van de orale antistollingsbehandeling.

- Aantal patiënten met een klinisch geïndiceerde TEE.
- ACT tijdens de ablatie.
- Tijd tot terugkerend VKF.
- Ritmestatus aan het eind van de follow-up.
- Complicaties met betrekking tot de vasculaire toegang, waardoor langere ziekenhuisopname of specifieke behandeling nodig is.
- Veranderingen in de kwaliteit van het leven, gemeten in maand 3 en vergeleken met de uitgangswaarde.
- Veranderingen in de cognitieve functies, gemeten in maand 3 en vergeleken met de uitgangswaarde.
- Prevalentie van met MRI vastgestelde, klinisch *stille* hersenlaesies binnen 48 uur na de ablatie (MRI-deelonderzoek).
- De impact die met ablatie samenhangende klinisch herkenbare CVA*s of met MRI vastgestelde, maar klinisch *stille* CVA*s hebben op de cognitieve functies na de ablatie (MRI-deelonderzoek).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Factor Xa-remmers en directe trombineremmers zijn nieuwe orale anticoagulantia met een vaste dosis, die een hoognodig alternatief vormen voor een behandeling met vitamine K-antagonisten (VKA*s) ter preventie van een CVA bij voorkamerfibrillatie (VKF). De toepassing ervan is onderzocht in een aantal omvangrijke klinische onderzoeken waaraan patiënten deelnamen met non-valvulair VKF met een verhoogd risico op een CVA. Er zijn drie *non-inferiority* onderzoeken vastgelegd waarin apixaban, rivaroxaban en dabigatran werden vergeleken met warfarine. Tevens is er een aanvullend klinisch onderzoek vastgelegd dat aantoonde dat apixaban superieur is aan aspirine. Op basis van de uitkomst van deze omvangrijke onderzoeken zijn deze drie nieuwe orale

anticoagulantia (NOAC*s) goedgekeurd in de VS, Canada, en in Europa voor de preventie van CVA bij patiënten met VKF en minstens één bijkomende risicofactor voor CVA. Daarnaast worden NOAC*s aanbevolen in huidige VKF-richtlijnen. Volgens recent onderzoek ondergaat ongeveer 5-15% van de patiënten met non-valvulair VKF een katheterablatie. Terwijl sommige van deze patiënten langdurig moeten worden behandeld met anticoagulantia vanwege hun individuele risico op een CVA, hebben alle patiënten tijdens en na de ablatie een antistollingsbehandeling nodig om het risico op een CVA als gevolg van de ingreep te verkleinen. Er zijn geen gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken gedaan naar de toepassing van NOAC*s bij patiënten die een katheterablatie ondergaan bij symptomatisch VKF. Maar na kleine retrospectieve observationele patiëntenseries zijn er twijfels gerezen over de perioperatieve toepassing van NOAC*s bij patiënten die een katheterablatie ondergaan: het omvangrijkste gepubliceerde onderzoek betreft dabigatran, het NOAC dat als eerste werd goedgekeurd. Onder patiënten die een katheterablatie ondergingen en werden behandeld met dabigatran vonden meer ernstige ongewenste voorvallen plaats dan onder patiënten die een ablatie ondergingen terwijl ze werden behandeld met VKA*s. Om precies te zijn, vonden er ernstige ongewenste voorvallen plaats bij 18/409 patiënten die werden behandeld met dabigatran (4,4%) in vergelijking met ernstige ongewenste voorvallen bij 8/371 patiënten die werden behandeld met VKA*s (2,1%). Deze cijfers geven alleen ernstige ongewenste voorvallen weer (zoals pericardtamponade, klinisch herkenbare CVA en overlijden), aangezien er geen gegevens zijn verzameld over andere ernstige bloedingen. Ondanks dat deze uitkomst waarschijnlijk is gebaseerd op toeval en niet op een biologisch verschil * zoals blijkt uit recenter bewijs uit retrospectieve gegevens * suggereren deze cijfers dat het beter is om tijdens ablaties te *kiezen voor de beproefde behandeling* met VKA*s. Omdat er geen gegevens uit gecontroleerde onderzoeken voorhanden zijn, is de onevenredige verdeling van ernstige complicaties een reden tot zorgen voor artsen die ablaties uitvoeren. De internationale consensusverklaring inzake VKF-ablatie werd eerder gepubliceerd dan deze rapportages over dabigatran. In de consensusverklaring wordt aanbevolen om patiënten die een VKF-ablatie ondergaan een doorlopende antistollingsbehandeling te geven met een VKA of een NOAC, maar in de update van de ESC-richtlijnen inzake VKF * die werd gepubliceerd nadat de rapportages over dabigatran beschikbaar kwamen * is alleen sprake van een doorlopende perioperatieve antistollingsbehandeling met een VKA. Er is dus behoefte aan een gedegen en voldoende breed opgezet klinisch onderzoek om te testen of NOAC*s kunnen worden toegepast bij VKF-katheterablatie.

Doel van het onderzoek

Aantonen dat een antistollingsbehandeling met de directe factor Xa-remmer apixaban niet minder veilig is dan een behandeling met VKA*s ter preventie van perioperatieve complicaties bij patiënten die een katheterablatie ondergaan bij non-valvulair VKF. De substudie, waarin na ablatie een MRI wordt uitgevoerd, heeft als doel om onzichtbare schade, zoals stille beroertes, te identificeren

in de test groep versus de controle groep.

Onderzoeksopzet

Door de onderzoeker geïnitieerd, prospectief, gerandomiseerd, open-label, multicenter interventieonderzoek met een parallelgroep en geblindeerde eindpuntevaluatie (PROBE). Fase IV.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Te onderzoeken medicijn: apixaban Vergelijkingsmedicijn: lokaal gebruikte, op de markt gebrachte VKA Er wordt tweemaal daags 5 mg apixaban toegediend en de apixaban wordt vergeleken met orale anticoagulantia in de vorm van de lokaal gebruikte VKA (met als streefwaarde een international normalized ratio (INR) van 2,0-3,0). De dosis apixaban zal, op basis van de goedgekeurde productinformatie, ten tijde van de randomisatie worden verlaagd naar tweemaal daags 2,5 mg. De onderzoeksmedicijnen moeten effectief worden toegediend gedurende minstens 30 dagen voorafgaand aan de geplande katheterablatie of gedurende een kortere periode bij patiënten bij wie geen bloedstolsels in de atria zijn aangetroffen tijdens een transoesophageale echocardiografie (TEE). De toediening van de onderzoeksmedicijnen moet effectief worden voortgezet gedurende drie maanden na de ablatie. Alle patiënten zullen worden behandeld volgens de huidige richtlijnen (de update van de ESC-richtlijnen inzake VKF, de 2e consensusverklaring inzake katheterablatie) inclusief een doorlopende antistollingsbehandeling tijdens de ablatieprocedures (doorlopende behandeling met apixaban, streefwaarde INR 2,0-2,5 in de VKA-groep). Alle patiënten krijgen perioperatief heparine toegediend om een activated clotting time (ACT) van > 300 sec. te waarborgen. MRI-deelonderzoek: bij een subgroep van maximaal 300 deelnemende patiënten wordt binnen 3-48 uur na de ablatie een magnetic resonance imaging-onderzoek van de hersenen (MRI, zonder contrastmiddelen) uitgevoerd.

Inschatting van belasting en risico

Algemene risicobepaling van de AXAFA studie: Alle studiemedicijnen zijn geregistreerd en zullen alleen worden gebruikt voor de daarvoor goedgekeurde indicaties. Alle bijkomende studieprocedures, e.g. de katheter ablatie voor AF, zijn standaardzorg procedures volgens de geldende medische richtlijn die wordt gebruikt voor de aangegeven indicaties. Alle deelnemende centra moeten voldoende, aantoonbare, ervaring hebben in de behandeling van patiënten met AF in het algemeen en betreffende katheter ablatie van AF in het bijzonder. Dus, het overall risiconiveau in deze fase IV studie is naar verwachting laag. De extra MRI's van de hersenen die worden uitgevoerd bij ongeveer 300 sub-studiepatiënten zullen niet bijdragen aan een stralingsrisico voor deelnemende patiënten.

Individuele risicobepaling voor de studiepatiënt: Het gebruik van studiegeneesmiddelen ten tijde van de procedures die plaatsvinden binnen de AXAFA studie wijken niet af van standaardzorg procedures. De geteste modificatie van de meest bekende medicijnrichtlijn, de behandeling met een

factor Xa remmer peri-ablatie, betreft de toepassing van een goedgekeurd geneesmiddel voor betreffende indicatie en in de daarvoor bestemde doelgroep. Er zijn verschillende single-center studies die suggereren dat deze aanpak veilig is. Echter, een formele bevestiging van de veiligheid hiervan ontbreekt. Kortom, het individuele risico van studiepatiënten in beide behandelgroepen zal niet verschillen van het risico van de behandeling in de klinische routine.

Contactpersonen

Publiek

Kompetenznetz Vorhofflimmern e.V. (AFNET) [Atrial Fibrillation NETwork]

Mendelstrasse 11
Münster 48149
DE

Wetenschappelijk

Kompetenznetz Vorhofflimmern e.V. (AFNET) [Atrial Fibrillation NETwork]

Mendelstrasse 11
Münster 48149
DE

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)

- I1. Non-valvulair VKF (vastgelegd op een ECG) met een klinische indicatie voor katheterablatie;
- I2. Klinische indicatie voor het ondergaan van een katheterablatie met een doorlopende antistollingsbehandeling;
- I3. Aanwezigheid van minstens één van de volgende CHADS2-risicofactoren voor CVA:
 - CVA of TIA,
 - Leeftijd * 75 jaar,
 - Hypertensie, gedefinieerd als behandeling van chronische hypertensie, de ingeschatte noodzaak tot doorlopende behandeling van hypertensie of een bloeddruk in rust van > 145/90 mmHg,
 - Diabetes mellitus,
 - Symptomatisch hartfalen (NYHA-klasse * II).
- I4. Leeftijd * 18 jaar
- I5. Verlenen van schriftelijke toestemming voor deelname

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- E1. Iedere aandoening die leidt tot een levensverwachting van minder dan 1 jaar
- E2 Deelname aan een andere klinische studie in de afgelopen twee maanden
- E3 Eerder deelname aan de AXAFA
- E4 Zwangere vrouwen of vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen adequate anticonceptie gebruiken. Alleen vrouwen die adequate anticonceptie gebruiken (orale anticonceptie of spiraaltje) of vrouwen die zijn gesteriliseerd kunnen worden gerandomiseerd.
- E5 Vrouwen die borstvoeding geven
- E6 Drugs misbruik of klinisch manifest alcohol misbruik
- E7 CVA binnen 14 dagen voor randomisatie
- E8 Gebruik van krachtige duale remmers van cytochrome P4503A4 (CYP3A4) en P glycoproteïne (P-gp) of krachtige duale activators van CYP3A4 en P-gp
- E9 Klep-gerelateerde AF (gedefinieerd door de geupdate ESC guidelines betreffende AF, ernstige mitralisklep stenose, mechanische hartklep). Daarnaast zijn patiënten die een mitralisklep reparatie hebben gehad niet geschikt voor AXAFA.
- E10 Eerdere ablatie of chirurgische ingreep in verband met AF
- E11 Cardiale ablatie, ongeacht indicatie, (catheter of chirurgisch) binnen 3 maanden voor randomisatie
- E12 Klinische indicatie voor *triple therapy* (combinatie therapie van clopidogrel, acetylsalicyl zuur en orale anticoagulatie)
- E13 Andere Contra indicaties voor gebruik van VKA of apixaban
- E14 Gedocumenteerd atriale trombi minder dan 3 maanden voorafgaand aan randomisatie.
- E15 Ernstig chronisch nierlijden met een geschatte Glomerulaire Filtratieratio (GFR) < 15 ml/min

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
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:	24-09-2015
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Eliquis
Generieke naam:	Apixaban
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-06-2015
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2014-002442-45-NL
ISRCTN	ISRCTN87711003
CCMO	NL51728.042.15