

EEN PROSPECTIEVE, GERANDOMISEERDE, OPEN-LABEL STUDIE MET GEBLINDEERDE EINDPUNTEVALUATIE (PROBE) MET PARALLELE GROEPEN TER VERGELIJKING VAN EDOXABAN VERSUS VKA BIJ PROEFPERSONEN DIE EEN KATHETERABLATIE VAN NON-VALVULAIR ATRIUMFIBRILLEREN ONDERGAAN

Gepubliceerd: 18-01-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doelstelling m.b.t. werkzaamheid: Het beschrijvend vergelijken van de incidentie van de samenstelling van overlijden ongeacht de oorzaak, beroerte (ischemisch, hemorragisch of onbepaald) en ernstige bloeding (volgens de definitie van de...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Hartritmestoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45248

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ELIMINATE-AF

Aandoening

- Hartritmestoornissen

Synoniemen aandoening

1 - EEN PROSPECTIEVE, GERANDOMISEERDE, OPEN-LABEL STUDIE MET GEBLINDEERDE EINDPUNTEV ...
23-06-2025

boezemfibrilleren, hartritmestoornis

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Daiichi Pharmaceutical

Overige ondersteuning: Daiichi Sankyo Europe GmbH

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Edoxaban, Katheterablatie, Non-valvulair atriumfibrilleren, Vitamine K antagonist

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt m.b.t. werkzaamheid

De samenstelling van overlijden ongeacht de oorzaak, beroerte (ischemisch, hemorragisch of onbepaald) en ernstige bloeding (ISTH), geanalyseerd als tijd tot eerste optreden van een component

Primair eindpunt m.b.t. veiligheid

Ernstige bloeding (ISTH), geanalyseerd als tijd tot eerste optreden van ernstige bloeding

Secundaire uitkomstmaten

Werkzaamheid:

* De samenstelling van overlijden ongeacht de oorzaak, beroerte (ischemisch, hemorragisch of onbepaald, volgens een alternatieve definitie) en ernstige bloeding (ISTH-definitie)

* De samenstelling van beroerte (ischemisch, hemorragisch of onbepaald), SEE en CV-mortaliteit

- * De samenstelling van beroerte (ischemisch, hemorragisch of onbepaald), SEE en mortaliteit ongeacht de oorzaak
- * De samenstelling van beroerte (ischemisch, hemorragisch of onbepaald) en TIA
- * Beroerte (ischemisch, hemorragisch of onbepaald)
- * Beroerte (ischemisch)
- * Beroerte (hemorragisch)
- * Beroerte (onbepaald)
- * SEE
- * TIA
- * Fatale beroerte (ischemisch, hemorragisch of onbepaald)
- * Niet-fatale beroerte (ischemisch, hemorragisch of onbepaald)
- * Invaliderende beroerte (ischemisch, hemorragisch of onbepaald)
- * Niet-invaliderende beroerte (ischemisch, hemorragisch of onbepaald)

Veiligheid:

- * Ernstige bloeding (gedefinieerd door TIMI, BARC [2 of hoger])
 - * Ernstige en CRNM-bloeding (ISTH-definitie)
 - * CRNM-bloeding (ISTH-definitie)
 - * Lichte bloeding (ISTH-definitie)
 - * Alle bloedingen
 - * ICH
 - * Levensbedreigende bloeding
 - * Fatale ernstige bloeding (ISTH-definitie)
 - * Niet-fatale ernstige bloeding (ISTH-definitie)
- 3 - EEN PROSPECTIEVE, GERANDOMISEERDE, OPEN-LABEL STUDIE MET GEBLINDEERDE EINDPUNTEV ...
- 23-06-2025

- * Fatale ernstige bloeding (gedefinieerd door TIMI, BARC [2 of hoger])
- * Niet-fatale ernstige bloeding (gedefinieerd door TIMI, BARC [2 of hoger])
- * Veiligheidsparameters zoals AE*s, SAE*s, laboratoriumparameters, ECG en vitale functies.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Atriumfibrilleren (AF) is de meest voorkomende aanhoudende aritmie in de klinische praktijk. Katheter ablatie van AF is opgericht als een effectieve therapie voor de behandeling van symptomen in deze patiënten. Deze procedure is echter geassocieerd met een significant risico op trombo-embolische gebeurtenissen. Er zijn meerdere oorzaken van trombo-embolische gebeurtenissen tijdens en na de ablatie, deze omvatten o.a. (I) teer vorming op het puntje van de katheter, (II) mobilisatie van reeds bestaande stolsels in het linker atrium (III) de vorming van nieuwe stolsels in de linker atrium (IV) het stolsolvormend potentieel van laesies in de linker atriumwand en (V) elektrische cardioversie tijdens de procedure. Daarom is anticoagulatie therapie nodig vóór, tijdens, en voor een periode na de ingreep. VKAs (b.v., coumarinen) worden traditioneel gebruikt als anticoagulatie medicijnen. Echter, het gebruik van VKAs wordt gecompliceerd door verschillende inherente problemen. Onder andere een vertraagde start van het antistollingseffect, een smal therapeutisch bereik dat nauwlettend in de gaten gehouden moet worden met behulp van de INR, onvoorspelbaar en variabele farmacologische reacties en verplichte regelmatige laboratorium analyses om het antystollings effect te controleren en het risico van ernstige bloedingen te minimaliseren. Daarom bestaat er behoefte aan een veiliger, meer effectief en gemakkelijk beheersbare oraal antistollingsmiddel (OAC) voor de preventie van acute beroerte in patiënten met AF die een katheterablatie gepland hebben. De verwachting is dat edoxaban zorgt voor vergelijkbare effectiviteit ten opzichte van warfarine (VKA), maar met een voorspelbare en sneller antitrombotica reactie en geen behoefte aan laboratorium controle.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling m.b.t. werkzaamheid:

Het beschrijvend vergelijken van de incidentie van de samenstelling van overlijden ongeacht de oorzaak, beroerte (ischemisch, hemorragisch of onbepaald) en ernstige bloeding (volgens de definitie van de International Society on Thrombosis and Hemostasis [ISTH]) in de edoxaban-groep ten opzichte van de vitamine K-antagonist (VKA) -groep bij proefpersonen die een katheterablatie van atriumfibrilleren (AF) ondergaan in de periode vanaf het einde van de katheterablatieprocedure tot Dag 90/einde-van-de-behandeling (EOT).

Primaire doelstelling m.b.t. veiligheid:

Het beschrijvend vergelijken van de incidentie van ernstige bloeding (volgens de ISTH-definitie) in de edoxaban-groep ten opzichte van de VKA-groep in de periode vanaf de datum van de eerste inname van het studiegeneesmiddel tot Dag 90/EOT.

Onderzoeksopzet

Dit is een multinationale prospectieve, gerandomiseerde, open-label fase 3b-studie met geblindeerde eindpuntevaluatie (PROBE) en parallelle groepen ter vergelijking van edoxaban vs. VKA bij proefpersonen die een katheterablatie van non valvulair AF ondergaan. Na screening en randomisatie krijgen geschikte proefpersonen 21 dagen (+7) anticoagulatie voordat zij worden beoordeeld op geschiktheid voor de katheterablatieprocedure. Na de procedure krijgen de proefpersonen 90 dagen anticoagulatie en worden vervolgens opgevolgd gedurende nog eens 30 dagen. Van alle proefpersonen worden belangrijke demografische en risicokenmerken van zowel beroerte als bloeding (bijvoorbeeld, CHA2DS2-VASc-score, HAS-BLED, type AF, aanwezigheid van coronaire hartziekte (CAD), hartfalen (HF), diabetes mellitus (DM) en hypertensie) verzameld. Proefpersonen worden in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar edoxaban vs. VKA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Edoxaban-studie-arm Proefpersonen nemen hun eerste dosis edoxaban in de kliniek of het ziekenhuis in en moeten ten minste 21 dagen (tot maximaal +7 dagen) anticoagulatie bij edoxaban blijven gebruiken. Proefpersonen die op het moment van inschrijving anticoagulantia gebruiken, worden overgeschakeld naar edoxaban (de overschakeling vindt plaats volgens de aanwijzingen op het etiket van edoxaban). In de periode voorafgaand aan de ablatie zijn proefpersonen verplicht om de eenmaaldaagse dosis edoxaban elke dag in de avond in te nemen. Edoxaban kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Als een proefpersoon het studiegeneesmiddel in de avond heeft ingenomen, kan de procedure in de ochtend van de volgende dag worden uitgevoerd. Het interval tussen de laatste inname van edoxaban en de procedure mag niet langer zijn dan 18 uur. Na de ablatie moet op de dag van de procedure opnieuw met het studiegeneesmiddel worden gestart, maar niet eerder dan 6 uur na verwijdering van de schacht en alleen wanneer adequate hemostase is bereikt. Het tijdstip van de laatste dosis edoxaban vóór de katheterablatieprocedure en de eerste dosis

na de procedure wordt geregistreerd in het eCRF (electronic case report form). VKA-studie-arm Proefpersonen die zijn ingeschreven voor de VKA-studie-arm moeten ten minste 21 dagen (tot maximaal +7 dagen) anticoagulatie bij VKA blijven gebruiken. Proefpersonen moeten de VKA innemen volgens de aanwijzingen van de onderzoeker. Er zal getracht worden om proefpersonen zo snel mogelijk in het therapeutisch streefbereik (INR [internationale genormaliseerde ratio] 2,0-3,0) te krijgen en om dit INR-streefbereik consistent te handhaven. Bij aanvang van de studie moet de INR regelmatig worden gemeten (tenzij een proefpersoon op het moment van randomisatie een ongewijzigde VKA-dosis krijgt) om het tijdstip te kunnen registreren waarop de INR een waarde bereikt van >2,0. Vóór de ablatie moet iedere proefpersoon, gedurende de laatste 10 dagen voorafgaand aan de katheterablatie, in het INR-bereik van 2,0-3,0 zitten. Dit moet gedocumenteerd worden door middel van regelmatige INR-metingen; in de periode voorafgaand aan de ablatie ten minste één keer per week. Op de dag van, of op de dag vóór, de geplande ablatieprocedure, moet de INR van de proefpersoon binnen het bereik van 2,0-3,0 vallen. Als INR is >1,5 en <2,0 of als INR is >3,0 en >3,5 dan wordt het overgelaten aan het oordeel van de onderzoeker of de procedure wordt uitgevoerd. In andere gevallen is de proefpersoon niet geschikt voor het ondergaan van de katheterablatie (de proefpersoon wordt overgeschakeld van het studiegeneesmiddel op standaardzorg en begint aan de 30-daagse follow-upperiode). Tijdens de katheterablatieprocedure wordt VKA zonder onderbreking gebruikt en overbrugging met laagmoleculaire heparine (LMWH) is op dat moment niet toegestaan.

Inschatting van belasting en risico

De optimale orale antistollingsbehandeling voor NVAF-patiënten die een katheterablatie ondergaan is op dit moment onbekend en is onderwerp van dit onderzoek.

Gewoonlijk worden vitamine K-antagonisten (VKA) gebruikt als antistollingsmiddel, maar daarbij moeten regelmatig laboratoriumbepalingen worden uitgevoerd om het antistollingseffect ervan te controleren. In dit onderzoek zal behandeling met edoxaban worden vergeleken met behandeling met VKA. De behandelingsgroepen worden onderzocht op veiligheid en werkzaamheid van het orale antistollingsmiddel dat gegeven wordt om het risico van trombo-embolische complicaties te verminderen bij proefpersonen met NVAF die een katheterablatie ondergaan.

Edoxaban is ontwikkeld als een alternatief voor VKA en is in alle onderzoekslanden goedgekeurd voor klinisch gebruik ter preventie van beroertes en systemische embolie bij volwassen NVAF-patiënten met één of meer risicofactoren, zoals congestief hartfalen, hoge bloeddruk, leeftijd ≥ 75 jaar, diabetes mellitus, eerdere beroerte of transient ischemic attack (TIA).

In dit onderzoek wordt u ofwel met edoxaban of met VKA behandeld.

Edoxaban-behandeling zal worden vergeleken met VKA-behandeling om de incidentie van bloedingen en de incidentie van trombotische complicaties (zoals een beroerte) vast te stellen.

Contactpersonen

Publiek

Daiichi Pharmaceutical

Zielstattstrasse 48
Munich 81379
DE

Wetenschappelijk

Daiichi Pharmaceutical

Zielstattstrasse 48
Munich 81379
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)

1. Man of vrouw van ten minste 18 jaar oud met gedocumenteerde voorgeschiedenis van paroxysmaal (*7 dagen durend), persistent (>7 dagen maar *12 maanden durend) of lang bestaand [langdurig] persistent (>12 maanden) non-valvulair AF. Duur van AF kan worden bevestigd door middel van een registratie van de elektrische activiteit van het hart of een registratie in de medische gegevens van de proefpersoon (bijv. medisch dossier, samenvatting van ontslag uit ziekenhuis).
2. Proefpersoon is geschikt en is ingepland voor ofwel radiofrequentie (RF) -katheterablatie of

cryoballoonkatheterablatie (voor zowel eerste als herhalingsprocedure).

3. Ondertekend formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. AF die beschouwd wordt als zijnde van tijdelijke of reversibele aard (zoals bij myocarditis, na een operatie, bij ionische verstoringen, thyrotoxicose, pneumonie, ernstige anemie, etc.).
2. Proefpersoon heeft een beroerte gehad, of een systemisch trombo-embolisch voorval in de laatste 6 maanden vóór de randomisatie.
3. Proefpersoon heeft een trombus in de linker atriale appendage (LAA), het linker atrium (LA), het linker ventrikel (LV) of de aorta, of een intracardiale massa.
4. Proefpersoon heeft een myocardiinfarct (MI) gehad binnen de 2 maanden voorafgaand aan de randomisatie of een coronaire bypass-operatie (CABG) ondergaan binnen 3 maanden voorafgaand aan de randomisatie.
5. Proefpersoon heeft tekenen van bloeding, voorgeschiedenis van klinisch relevante bloeding volgens ISTH, of aandoeningen die gepaard gaan met een hoog risico van bloeding zoals een voorgeschiedenis van intracraniale (spontane of traumatische), of spontane intra-oculaire, spinale, retroperitoneale of intra-articulaire bloeding; manifeste gastro-intestinale (GI-) bloeding of actieve ulcus in het voorgaande jaar; recent ernstig trauma, grote operatieve ingreep of een diepe orgaanbiopsie; actieve infectieuze endocarditis; ongecontroleerde hypertensie (bloeddruk [BP] hoger dan 170/100 mmHg); of hemorragische stoornis met inbegrip van bekende of vermoede erfelijke of verworven bloedings- of coagulatiestoornis in de laatste 12 maanden vóór de randomisatie.
6. Proefpersonen met mechanische hartkleppen, proefpersonen met matige tot ernstige mitralisstenose en proefpersonen met een nieuwe implantatie (binnen 3 maanden vóór de randomisatie) van een bioprothetische hartklep, met of zonder AF.
7. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van occlusie/exclusie van de LAA (ofwel door een operatie of door een procedure).
8. Proefpersonen met een contra-indicatie voor edoxaban, VKA, LMWH, heparine.
9. Proefpersonen die dubbele plaatjesremmende therapie (DAPT, d.w.z. aspirine en P2Y12-antagonist) krijgen of voor wie gepland is dat zij dit tijdens de studie krijgen.
10. Proefpersonen die chronisch gebruik moeten maken van geneesmiddelen die invloed hebben op de hemostase zoals hogere doses aspirine (acetylsalicylzuur [ASA]) (ASA tot 100 mg per dag is toegestaan) of proefpersonen met chronische orale of parenterale inname van niet-aspirine niet-steroïdale anti inflammatoire geneesmiddelen (NSAID*s) op *4 dagen/week (gebruik van NSAID*s via andere routes wordt niet beperkt).
11. Proefpersonen met een actieve leverziekte of persistente (bevestigd door herhaaldelijke beoordelingen met een interval van ten minste een week) verhoging van leverenzymen/bilirubine:
 - * Alaninetransaminase (ALT) of aspartaattransaminase (AST) *2 keer de bovengrens van de normaalwaarde (ULN)
 - * Totaal bilirubine (TBL) *1,5 keer de ULN (proefpersonen bij wie de verhoogde TBL veroorzaakt wordt door bekend syndroom van Gilbert mogen in de studie worden opgenomen)

- * Leverziekte die gepaard gaat met coagulopathie en een klinisch relevant bloedingsrisico.
- 12. Proefpersonen met nierfalen (berekende creatinineklaring [CrCL] <15 ml/min).
- 13. Proefpersonen met hemoglobine <10 g/dl of hoeveelheid bloedplaatjes <100.000 cellen/ μ l of hoeveelheid witte bloedcellen (WBC) <3000 cellen/ μ l.
- 14. Proefpersonen met reeds eerder geplande invasieve diagnostische of therapeutische procedures/interventies (anders dan endoscopie) tijdens de studieperiode waarbij bloeding wordt verwacht.
- 15. Deelname aan een andere interventionele studie (proefpersonen die binnen 30 dagen vóór de randomisatie een experimenteel geneesmiddel of apparaat hebben gekregen of van plan zijn een dergelijke experimentele behandeling tijdens de studieperiode te ondergaan).
- 16. Eerdere randomisatie in deze studie.
- 17. Vrouwelijke vruchtbare proefpersonen zonder gebruik van adequate anticonceptie (vruchtbare vrouw wordt gedefinieerd als een vrouw die nog niet gedurende ten minste één jaar postmenopauzaal is, of die niet chirurgisch gesteriliseerd is, of die ten minste 3 maanden vóór aanvang van deze studie [Bezoek 1] geen hysterectomie heeft ondergaan). Vrouwen die orale anticonceptie gebruiken, moeten deze behandeling al ten minste 3 maanden volgen. Adequate anticonceptie omvat hormonale spiraaltjes, hormonale anticonceptiemiddelen (oraal, depot, pleister of injecteerbaar), en het gebruik van twee barrièremiddelen zoals condooms of pessaria met zaaddodend(e) gel of schuim.
- 18. Proefpersonen die zwanger zijn of borstvoeding geven.
- 19. Proefpersonen met de volgende diagnoses of situaties:
 - * Actieve kanker waarvoor in de komende 5 maanden chemotherapie, bestraling of grote operatieve ingreep wordt ondergaan
 - * Significant actief/ongecontroleerd gelijktijdig optredend medisch probleem
 - * Levensverwachting <6 maanden.;
- 20. Proefpersonen die zich waarschijnlijk niet aan het protocol zullen kunnen houden (bijv. weinig meegaande houding, niet kunnen terugkomen voor vervolfbezoeken, en/of anderszins door de onderzoeker beschouwd als waarschijnlijk niet in staat om de studie te voltooien).
- 21. Proefpersonen met een bekende drugs- of alcoholverslaving in de laatste 12 maanden vóór de randomisatie, ter beoordeling van de onderzoeker.
- 22. Proefpersonen met een aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, een verhoogd risico op letsel voor de proefpersoon zou betekenen als hij/zij aan de studie zou deelnemen.
- 23. Geplande procedure met gebruikmaking van laserkatheterablatie of andere vormen van katheterablatie anders dan RF of cryoballon (d.w.z. hoog energetische ultrasone geluidsgolven [HIFU], microgolven, hete ballon, etc).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type: Interventie onderzoek

9 - EEN PROSPECTIEVE, GERANDOMISEERDE, OPEN-LABEL STUDIE MET GEBLINDEERDE EINDPUNTEV ...
23-06-2025

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Fluindione
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Lixiana
Generieke naam:	Edoxaban
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Phenprogamma 3
Generieke naam:	Fenprocoumon
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Warfarin
Generieke naam:	Warfarin

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Afgewezen	

Datum: 24-04-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2016-003069-25-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02942576
CCMO	NL59845.091.17