

Een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde, fase IIIb studie om de werkzaamheid en veiligheid na te gaan van rivaroxaban 10 mg eenmaal daags versus enoxaparine 4000 IE voor profylaxe van DVT bij niet-grote orthopedische chirurgie

Gepubliceerd: 14-04-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

De primaire doelstelling is het aantonen van de non-inferioriteit van rivaroxaban 10 mg versus enoxaparine 4000 IE ten aanzien van het ontstaan van ernstige VTE*s tot aan het eind van de behandeling (bijvoorbeeld verwijderen van gips of spalk). Het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46019

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Pronomos

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

diepe veneuze trombose, trombosebeen

Aandoening

preventie diepe veneuze trombose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne

Overige ondersteuning: Centre Hospitalier Universitaire Saint-Etienne

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: DVT, heparine, preventie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheidseindpunt, ernstige trombo-embolische voorvallen (VTE), is een samengesteld eindpunt bestaand uit proximale (asymptomatische en symptomatische) diepe veneuze trombose (DVT), symptomatische voorvallen (distale en proximale DVT*s, longembolieën) en aan VTE gerelateerd overlijden tot aan het einde van de behandelperiode.

Secundaire uitkomstmaten

1- Ernstige bloeding. Ernstige bloeding is gedefinieerd als een hemorragisch voorval dat aan ten minste een van de onderstaande criteria voldoet:

- fatale bloeding;
- kritieke bloeding (intracraniaal, intraoculair, intraspinaal, pericardiaal, retroperitoneaal);
- klinisch duidelijke bloeding (op of rondom de plaats van de chirurgische ingreep) die gerelateerd is aan een hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl

(20 g/l; 1,24 mmol/l) ten opzichte van de concentratie vóór randomisatie;

- klinisch duidelijke bloeding (op of rondom de plaats van de chirurgische ingreep) die leidt tot transfusie met twee of meer eenheden volbloed of bloedcelconcentraat;
- bloeding op de plaats van de chirurgische ingreep die een tweede operatie noodzakelijk maakt of die resulteert in een ongebruikelijke medische interventie of ingreep ter ontlasting (bijv. drainage of punctie van een hematoom op de plaats van de chirurgische ingreep, overplaatsing naar de IC of Spoedeisende Hulp).

2- Een klinisch relevante niet-ernstige bloeding is gedefinieerd als een uitwendige bloeding die niet voldoet aan de criteria voor een ernstige bloeding en overeenkomt met een bloeding die een specifieke medische interventie of ongepland consult of het stopzetten van een specifieke behandeling vereist, of resulteert in verslechtering van de kwaliteit van leven van de proefpersoon.

Hieronder volgen enkele voorbeelden:

- epistaxis die meer dan vijf minuten duurt of opnieuw is opgetreden of tamponnade noodzakelijk maakt;
- spontane, macroscopische hematurie of hematurie die langer dan 24 uur aanhoudt na instrumentatie;
- maag-/darmbloeding (melaena of anale bloeding);
- hemoptoë;
- subcutaan hematoom $> 100 \text{ cm}^2$.

3- Duidelijke trombocytopenie: aantal bloedplaatjes <100 giga/l of * 50% daling in het aantal bloedplaatjes ten opzichte van de eerste telling na de operatie, uitgevoerd in lokale laboratoria voor alle onderzoekslocaties. Tijdens het onderzoek wordt het aantal bloedplaatjes gemonitord in overeenstemming met landspecifieke aanbevelingen, en in geval van een bloeding of opnieuw optredend VTE.

4- Mortaliteit van welke oorzaak dan ook tijdens de behandeling.

Alle vermoedelijke VTE*s, alle gevallen van overlijden en alle bloedingsepisoden worden blind beoordeeld door een onafhankelijke centrale toetsingscommissie (Independent Central Adjudication Committee * ICAC). De uitslagen vormen de basis van de definitieve analyses.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Verschillende nationale richtlijnen en deskundigen in enkele West-Europese landen raadden aan tromboprofylaxe toe te passen, in ieder geval bij bepaalde patiënten bij wie sprake is van andere risicofactoren voor VTE. In de praktijk varieert het gebruik van tromboprofylaxe bij geïmmobiliseerde patiënten met afzonderlijk letsel van de onderste ledematen sterk. LMWH-behandelingen worden veelvuldig toegepast bij patiënten met een verhoogd risico. Er bestaat echter geen consensus ten aanzien van het type, de dosis en de duur van tromboprofylaxe. Daarnaast vormen dagelijkse injecties met LMWH een zware belasting voor patiënten, hoewel ze wel effectief zijn, met name wanneer de patiënt langdurig geïmmobiliseerd is.

Rivaroxaban is een directe orale anticoagulans die een krachtige anti-Xa-werking ontwikkelt. Bij grote orthopedische operaties is gebleken dat het effectiever is en net zo onschadelijk als LMWH-behandelingen (enoxaparine 4000 IE eenmaal daags) bij patiënten die een totale heup- of knie-artroplastiek zullen ondergaan (RECORD-programma). Tot dusver is het goedgekeurd voor het voorkomen van VTE na een totale heup- of knie-artroplastiek. Dit geïndiceerde

gebruik vertegenwoordigt 20% van alle orthopedische chirurgische ingrepen. Patiënten die een kleine operatie aan een onderste ledemaat ondergaan en op de traumatologie terechtkomen, zijn jonger dan patiënten die prothetische orthopedische chirurgie ondergaan. Er wordt daarom vanuit gegaan dat er minder VTE*s en cardiovasculaire voorvallen zullen optreden. Deze patiënten worden vaak behandeld met tromboprofylaxe via injecties gedurende ongeveer 6 weken tot 3 maanden. Aan de ene kant is het risico van een grote bloeding kleiner bij deze jonge populatie; aan de andere kant zou de voorkeur ten aanzien van gemak en kosten naar rivaroxaban uit moeten gaan omdat daarbij geen injecties of het monitoren van de bloedplaatjes vereist is.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is het aantonen van de non-inferioriteit van rivaroxaban 10 mg versus enoxaparine 4000 IE ten aanzien van het ontstaan van ernstige VTE*s tot aan het eind van de behandeling (bijvoorbeeld verwijderen van gips of spalk). Het onderscheidingsvermogen van het onderzoek zou de superioriteit aan het licht moeten brengen van rivaroxaban 10 mg eenmaal daags ten aanzien van het bereiken van het primaire eindpunt. Deze superioriteitsanalyse wordt alleen uitgevoerd indien de primaire doelstelling met betrekking tot non-inferioriteit is bereikt.

De secundaire doelstellingen van het onderzoek zijn het evalueren van de veiligheid van rivaroxaban vergeleken met enoxaparine wat betreft:

1. ernstige bloeding;
2. niet-ernstige, klinisch relevante bloeding;
3. trombocytopenie;
4. mortaliteit van welke oorzaak dan ook tijdens de behandeling.

Onderzoeksopzet

multicentrisch, internationaal, interventioneel, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met parallelle groepen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Groep 1: 1dd 1 rivaroxaban 10 mg tablet plus 1 injectie placebo enoxaparine 4000 IE per dag
Groep 2: 1 injectie enoxaparine 4000 IE per dag plus 1dd 1 placebo rivaroxaban 10 mg tablet.

Inschatting van belasting en risico

Er kunnen kleine bloeditstoringen ontstaan op de plaats waar de injectie met enoxaparine wordt toegediend. Deze zijn niet gevaarlijk en verdwijnen vanzelf weer. Bovendien geldt voor elke antistollingsbehandeling dat er een bloedingsrisico bestaat. Dit risico is echter klein.

De belasting van het onderzoek is gering omdat de behandeling aansluit bij de gangbare dagelijkse praktijk inzake preventie van diepe veneuze trombose

Contactpersonen

Publiek

Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne

Direction Générale Pavillon 31
Saint-Etienne 42055
FR

Wetenschappelijk

Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne

Direction Générale Pavillon 31
Saint-Etienne 42055
FR

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- Ondertekend en gedateerd toestemmingsformulier.
- 2- Leeftijd * 18 jaar.
- 3- Opgenomen in het ziekenhuis vanwege een kleine orthopedische chirurgische ingreep aan

een been waarbij de onderzoeker van mening is dat tromboprofylaxe noodzakelijk is ten aanzien van het risico van VTE, zoals herstel van de achillespees, knie- (inclusief unicompartimentale knieprothese), tibiaplateau-, femur- (met uitzondering van de femurkop), tibia- en enkelfracturen, osteotomie van de tibia, transpositie van de tuberositas tibiae, artrodese van articulatie van het been, ligamentoplastiek van de knie met immobilisatie of gedeeltelijke belasting gedurende meer dan 2 weken, ligamentoplastiek van de knie of een andere electieve orthopedische chirurgische ingreep waarbij tromboprofylaxe noodzakelijk is.

4- De verwachte behandelingsduur bedraagt ten minste 2 weken

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1- Grote orthopedische operatie aan een been: totale heup- en knie-artroplastiek, femurhalsfractuur en trochanterfractuur, operatie aan de ruggengraat.
- 2- Polytrauma (waarbij elk letsel op zich levensbedreigend is) of levensbedreigend letsel.
- 3- Chirurgische ingreep met laag risico zonder kans op veneuze trombose: voetoperatie (hallux valgus), materiaalverwijdering, meniscectomie, arthroscopie van de knie (niet voor herstel van banden), meniscus hechting, diagnostische arthroscopie.
- 4- Tijd tussen opname in het ziekenhuis en randomisatie bedraagt meer dan 48 uur.
- 5- Meer dan één LMWH-injectie na de operatie.
- 6- Meer dan twee LMWH-injecties voor de operatie.
- 7- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken gedurende het onderzoek (er wordt een lijst met betrouwbare anticonceptiemethodes gegeven).
- 8- Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven in de periode van het onderzoek.
- 9- Lichaamsgewicht onder de 50 kg (om te vermijden dat het risico op een bloeding toeneemt) of boven de 120 kg.
- 10- Gelijktijdige behandeling met VKA-therapie of directe orale anticoagulans.
- 11- Gelijktijdige behandeling met clopidogrel, prasugrel of ticagrelor.
- 12- Gelijktijdig gebruik van krachtige remmers van zowel CYP3A4 als P-gp, d.w.z. alle proteaseremmers en de volgende antimycotica (azolen): ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol.
- 13- Aantal bloedplaatjes < 100 giga/l.
- 14- Gedocumenteerde geschiedenis van verworven of erfelijke stollingsziekten (bijvoorbeeld ziekte van Von Willebrand).
- 15- Ernstige nierinsufficiëntie met berekende creatinineklaring (Cockcroft-formule) < 30 ml/min.
- 16- Ernstige leverinsufficiëntie met protrombinetijd < 60 % of leverinsufficiëntie in verband met stollingsziekten.
- 17- Geschiedenis van door heparine geïnduceerde trombocytopenie.
- 18- Een andere huidige aandoening die naar mening van de onderzoeker zou kunnen interfereren met de beoordeling van de behandeling.
- 19- Bekende overgevoeligheid voor een andere ernstige reactie op een van de stoffen van het onderzoeksmiddel
- 20- Deelname aan een ander klinisch onderzoek naar een onderzoeksmiddel in de 30 dagen

voorafgaand aan inclusie in het onderzoek of in combinatie met het onderzoek.
21- Bloedingsepisode of contra-indicatie voor een antistollingsbehandeling.
22- Chronische alcoholintoxicatie (patiënt met cirrose).
23- Naar verwachting slechte therapietrouw van de proefpersoon.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-01-2018
Aantal proefpersonen:	110
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xarelto
Generieke naam:	rivaroxaban
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2016

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)

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	EUCTR2015-000981-70-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02401594
CCMO	NL55620.075.16