

Een open-label, 2 x 2 factorieel, gerandomiseerd gecontroleerd, klinisch onderzoek om de veiligheid te evalueren van apixaban versus vitamine K-antagonist en aspirine versus aspirineplacebo bij patiënten met atriumfibrilleren en/of acuut coronair syndroom of percutane coronaire interventie.

Gepubliceerd: 05-09-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

Primaire doelen:- bepalen of Apixaban net zo goed werkt als Warfarine op het gecombineerde eindpunt van ISTH (International Society on Thrombosis) Haemostasis ernstige bloeding of klinisch relevante, maar niet ernstige, bloedingen in patiënten met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47141

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CV185316 - Augustus

Aandoening

- Overige aandoening

- Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG

Synoniemen aandoening

boezemfibrilleren, dotterbehandeling, hartaanval

Aandoening

bloedingen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Bristol-Myers Squibb, farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: apixaban, atriumfibrilleren en acuut coronair syndroom, percutane coronaire interventie, Warfarine en aspirine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten (veiligheid):

primaire eindpunt voor apixaban versus VKA is:

- ISTH ernstige of CRNM bloeding

primaire eindpunt voor aspirine versus placebo is:

- ISTH ernstige of CRNM bloeding

Secundaire uitkomstmaten

Apixaban versus VKA:

- superioriteit on ernstige of CRNM bloeding
- superioriteit voor samenstelling van welke oorzaak van overlijden dan ook /

voor welke oorzaak van heropname dan ook.

- de samenstelling van de eindpunten

- de eerste heropname in het ziekenhuis voor welke oorzaak dan ook

aspirine versus placebo:

- de samenstelling van de eindpunten

- de eerste heropname in het ziekenhuis voor welke oorzaak dan ook

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Non-valvulair atriumfibrilleren (AF) is een ziekte die ervoor zorgt dat de bovenste kamers van het hart fladderen in plaats van normaal samentrekken. AF kan ertoe leiden dat zich bloedproppen vormen in het hart. Bloedproppen die ontstaan in de bloedvaten kunnen gevaarlijk zijn omdat ze de bloedsomloop kunnen blokkeren. Wanneer bloedproppen ontstaan in de slagaders of hart belemmeren ze de doorstroming van bloed. Dit kan een hartaanval veroorzaken. Als een bloedprop de bloedvaten verstopt in de hersenen kan dit een beroerte veroorzaken. Een beroerte is een aandoening die kan leiden tot verlies van de hersenfunctie, ernstige invaliditeit of overlijden. Om de vorming van bloedproppen af te breken of te voorkomen bij patiënten met AF worden meestal een bloedverdunner zoals een vitamine K-antagonist (VKA) of andere antistollingsmiddelen (bijvoorbeeld apixaban) gebruikt. De standaardbehandeling voor het afbreken of voorkómen van bloedproppen bij patiënten met ACS of een recente PCI wordt *duale plaatjesremmende therapie* genoemd. Deze medicijnen zijn niet effectief als het gaat om het afbreken van bloedproppen als gevolg van AF.

Het is op dit moment niet bekend wat de optimale behandeling is voor patiënten met AF nu of in het verleden en een recent(e) ACS of PCI. Elke bloedverdunner brengt een bloedingsrisico met zich mee. De combinatie van bepaalde geneesmiddelen kan de

kans op
bloedingen vergroten. Dit onderzoek wordt uitgevoerd om vast te stellen of
apixaban veiliger
is dan de bloedverdunner warfarine bij proefpersonen met non-valvulair AF en
ACS of PCI
met betrekking tot bloedingen. In Nederland is warfarine geen geregistreerd
geneesmiddel.
In dit onderzoek zal ook worden beoordeeld of behandeling met apixaban of de VKA
warfarine die via de mond wordt ingenomen, en een P2Y12-remmer alleen veiliger
is dan
behandeling met apixaban of warfarine en een combinatie van een P2Y12-remmer en
aspirine.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen:

- bepalen of Apixaban net zo goed werkt als Warfarine op het gecombineerde eindpunt van ISTH (International Society on Thrombosis) Haemostasis ernstige bloeding of klinisch relevante, maar niet ernstige, bloedingen in patienten met NVAf wie ACS ontwikkelen of een PCI ondergaan met een geplande P2Y12-inhibitor therapie.
- Bepalen of een anticoagulant samen met een enkele antiplaatjes therapie met een P2Y12-inhibitor beter werkt dan een anticoagulant met een tweevoudige antiplaatjes therapie met een P2Y12-inhibitor en aspirine op het gecombineerde eindpunt van ISTH (International Society on Thrombosis) Haemostasis ernstige bloeding of klinisch relevante, maar niet ernstige, bloedingen in patienten met NVAf wie ACS ontwikkelen of een PCI ondergaan met een geplande P2Y12-inhibitor therapie.

Secondaire doelen:

Apixaban vergelijken met Warfarine in patienten met NVAf wie een ACS ontwikkelen of een PCI ondergaan met betrekking tot:

- betere werkzaamheid op ISTH ernstige, of klinisch relevante niet-ernstige (CRNM) bloedingen
- werkzaamheid voor samenstelling van welke oorzaak van overlijden dan en voor welke oorzaak van heropname dan ook.
- dood, hersenbloeding, myocardi infarct, stent trombose, of urgente coronaire revascularisatie

Om aspirine met de aspirine placebo te vergelijken (in combinatie met de P2Y12-inhibitor) in patienten met NVAf wie ACS ontwikkelen of een PCI ondergaan met betrekking tot:

- werkzaamheid voor samenstelling van welke oorzaak van overlijden dan en voor welke oorzaak van heropname dan ook.
- dood, hersenbloeding, myocardi infarct, stent trombose, of urgente coronaire

Onderzoeksopzet

Patienten met een recente ACS die een PCI ondergaan en die NVAF hebben en een geplande behandeling met een P2Y12-inhibitor en orale anticoagulatie hebben voor ten minste 6 maanden komen in aanmerking voor deze studie. Tijdens hun ACS of na PCI zal worden gekeken of de patienten geschikt zijn. Patienten kunnen gerandomiseerd worden tot 14 dagen na het ACS of de PCI en moet zo vroeg mogelijk na het stoppen van de eerste anticoagulant en wanneer klinisch stabiel. Zowel patienten met of zonder eerdere oral anticoagulatie behandeling kunnen geïncludeerd worden. Patienten die voor de randomisatie op een VKA zitten, zullen deze VKA stoppen en zullen niet binnen 4 dagen met apixaban beginnen or totdat hun INR is vastgesteld op minder dan 2.0. Tijdens de enrollment zal elke patient die aan de in- en exclusiecriteria voldoet via IVRS gerandomiseerd worden volgens een 2x2 factorieel ontwerp tot dan wel apixaban, dan wel Warfarine. En daarnaast tot dan wel aspirine, dan wel aspirine placebo. Randomisatie wordt gestratificeerd op indicatie bij enrollment (ACS versus PCI). In totaal zal ongeveer 1/3 van de patienten in de studie een recente ACS hebben.

Onderzoeksproduct en/of interventie

4 behandelgroepen: Apixaban en aspirine Warfarine en aspirine Apixaban en aspirineplacebo Warfarine en aspirineplacebo

Inschatting van belasting en risico

Zie voor een compleet overzicht sectie 5.1 'Flow Chart/Time and Events Schedule' in het protocol.

Dit onderzoek kan de volgende bijwerkingen veroorzaken:

Apixaban

Zoals alle geneesmiddelen kan apixaban bijwerkingen veroorzaken.

- * Tandvlesbloeding, bloedneus, bloeding in ogen of onderhuidse bloeding
- * Blauwe plekken
- * Opgeven van bloed
- * Bloed in urine en ontlasting

Bijwerkingen die soms voorkomen (deze bijwerkingen kunnen optreden bij tussen 1 op de 100 en 1 op de 1000 mensen)

- * Gevoeligheidsreacties (bijv. huiduitslag, ademhalingsmoeilijkheden, zwelling van het gezicht)
- * Hersenbloeding, bloeding in de maagwand, in de mond en bloedende aambeien
- * Bloed in speeksel

- * Abnormale bloeding op injectieplaatsen, plekken waar men zich gesneden of verwond heeft, of vaginale bloedingen
- Bijwerkingen die zelden voorkomen (deze bijwerkingen kunnen optreden bij tussen 1 op de 1000 en 1 op de 10.000 mensen)
- * Bloedingen in de luchtwegen (bijvoorbeeld de longen)

Warfarine

Zoals alle geneesmiddelen kan Warfarine bijwerkingen veroorzaken.

- * Hersenbloeding, onderhuidse bloeding, bloeding in de borstholte, bloeding in of van het spijsverteringskanaal, bloedneus
- * Bloed in urine en ontlasting
- * Opgeven van bloed
- * Abnormale bloeding op injectieplaatsen, plekken waar men zich gesneden of verwond heeft, of vaginale bloedingen
- * Gevoeligheidsreacties (bijv. huiduitslag, ademhalingsmoeilijkheden, zwelling van het gezicht)
- * Koorts, diarree, misselijkheid, ziek voelen en ziek zijn
- * Huiduitslag
- * Buikpijn, opgeblazen gevoel
- * Veranderingen in de leverenzymen
- * Geelzucht (gelige verkleuring van de huid en het oogwit)

De kans op bloedingen of bloeditstoringen terwijl VKA gebruikt wordt, hangt samen met de intensiteit en duur van het bloedverdunnende effect. Dit moet regelmatig worden gecontroleerd door middel van bloedonderzoeken (INR-controle).

Aspirine

Aspirine wordt voor allerlei zaken ingezet, maar voor dit onderzoek wordt het gebruikt als een plaatjesremmer (helpt om de stolling van bloed te voorkomen). Zoals alle geneesmiddelen kan aspirine bijwerkingen veroorzaken. Gebruik van aspirine kan de kans op bloedingen vergroten.

De bijwerkingen waarop de grootste kans is is bij aspirine gebruik:

- * Gastro-intestinale bloeding (maagbloeding)/maagzweer
- * Gevoeligheidsreacties (bijv. huiduitslag, ademhalingsmoeilijkheden/astma, zwellingen onder de huid)
- * Buikpijn
- * Brandend maagzuur
- * Misselijkheid
- * Tinnitus oftewel oorsuizen

Bovendien kunnen VKA's en/of aspirine ook een wisselwerking hebben met vele andere geneesmiddelen. Dit kunnen geneesmiddelen zijn die op recept verkrijgbaar zijn of die men zelf kan kopen, kruidenmiddelen of botanische (natuurlijke) producten, en verschillende voedingswaren..

Andere mogelijke risico's

Het kan zijn dat de de toegewezen onderzoeksbehandeling niet voorkomt dat er in

er bloed stolsels ontstaan. Het is mogelijk dat er een bloedprop ontstaat die leidt tot een hartaanval, beroerte of zelfs overlijden.

Als onderzoeksmedicatie alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen wordt ingenomen, kunnen er andere onbekende risico*s zijn. Bij elk geneesmiddel bestaat er een kans op een allergische reactie die, als deze niet onmiddellijk wordt behandeld, levensbedreigend kan worden. De volgende symptomen van een ernstige allergische reactie zijn: moeilijkheden met ademen of zwelling van het gezicht, de mond, lippen, tandvlees, tong of hals. Andere vormen van een allergische reactie kunnen gepaard gaan met huiduitslag, netelroos of blaren.

Wanneer er bloed bij wordt afgenomen, kan men last krijgen van wat tijdelijk ongemak, een flauw gevoel, ontsteking van het bloedvat, blauwe plekken, bloeding, zwelling en/of (in zeldzame gevallen) infectie op de prikplek.

Risico*s in verband met de voortplanting

Vrouwen: De onderzoeksbehandelingen kunnen consequenties hebben voor een ongeboren kind of een zuigeling. Om deze reden mag men niet aan dit onderzoek meedoen als men borstvoeding geeft, zwanger is of een zwangerschap plant.

Mannen: Het is niet bekend of de onderzoeksbehandeling nadelige gevolgen kan hebben voor sperma of voor een ongeboren kind. Daarom dient men tijdens de gehele onderzoeksperiode minimaal twee aanvaardbare anticonceptiemethoden te gebruiken

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Parc de l'Alliance - Avenue de Finlande 4
Braine-l'Alleud 1420
BE

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Parc de l'Alliance - Avenue de Finlande 4
Braine-l'Alleud 1420
BE

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. Getekend informed consent

a) Deelnemers dienen het patiententoestemmingsformulier te tekenen.

2. Doelgroep

a) Mannen en vrouwen van 18 jaar of ouder met dan wel actieve, dan wel een verleden met non-valvulair atrium fibrilleren of flutter met een geplande of reeds bestaand gebruik van een oraal antistollingsmiddel ter voorkoming van een trombo-embolie voor minstens 6 maanden EN

b) Moet een acuut coronair syndroom hebben gehad (ST-verhoging myocard infarct (STEMI), non-ST-verhoging myocard infarct (NSTEMI), of instabiele angina), binnen 14 dagen voorafgaand aan randomisatie met gepland gebruik van een goedgekeurd P2Y12 remmer voor minstens 6 maanden EN/OF

c) PCI (met of zonder stents) binnen 14 dagen voor randomisatie met gepland gebruik van een goedgekeurde P2Y12-inhibitor voor ten minste 6 maanden. (indien zowel een ACS event en een electieve PCI plaatsvindt binnen dezelfde 14 dagen periode, dan heeft de onderzoeker de keuze om de index event te definiëren voor de randomisatie in het interactieve voice/web response systeem. Het wordt aangeraden om de meest recente gebeurtenis te kiezen als zijn de index event. Echter, voor het elektronische Case Report Form, indien een patient zowel een ACS als een PCI binnen 14 dagen heeft gehad, dan kunnen beide events worden geselecteerd).

3. Deelnemers re-enrollen

a) Deelnemers kunnen opnieuw enrolled worden in de studie, indien zij met de studie zijn gestopt als screen failure.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Aandoeningen anders dan boezemfibrilleren waarvoor het gebruik van chronische anticoagulatie nodig is (zoals een kunstmatige mechanische hartklep).
- Ernstig nierfalen (serum creatinine > 2.5 mg/dl [133 micromol/L] of een berekende creatinine klaring van < 30 mL/min)
- Patienten met een geschiedenis van intracraniale bloeding.
- Een contra-indicatie voor warfarine, apixaban of de te gebruiken P2Y12-inhibitor of tegen aspirine.
- Patienten met een recente, of geplande, coronaire arteriële bypassoperatie (CABG) voor het index-ACS-incident.
- Patienten met bekende aanhoudende bloedingen.
- Patiënten met een bekende coagulopathie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-10-2017
Aantal proefpersonen:	250
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Aspirine
Generieke naam:	Aspirine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Warfarine
Generieke naam:	Warfarine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-11-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2014-002004-24-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02415400
CCMO	NL54023.056.16