

Apixaban, bloedplaatjesremmers of geen bloedverdunners na een hersenbloeding tijdens het gebruik van een antistollingsmiddel bij patiënten met boezemfibrilleren. Een fase II gerandomiseerde klinische trial.

Gepubliceerd: 07-07-2014 Laatste bijgewerkt: 19-03-2025

Primaire doel: het verkrijgen van betrouwbare schattingen van het optreden van vasculaire sterfte en niet-fatale beroertes bij patiënten met atriumfibrilleren en een recente antistolling-geassocieerde hersenbloedingen die worden behandeld met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50507

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

APACHE-AF

Aandoening

- Hartritmestoornissen
- Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen
- Embolieën en trombose

Synoniemen aandoening

hersenbloeding, Intracerebrale bloeding

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: ZonMW, Nederlandse Hartstichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Apixaban, Atriumfibrilleren, Hersenbloeding, Plaatjesremmers

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De combinatie van vasculaire sterfte of niet-fatale beroerte (herseneninfarct, hersenbloeding of subarachnoidale bloeding) gedurende follow-up.

Secundaire uitkomstmaten

Vasculaire stefte

Sterfte door elke oorzaak

Elke beroerte

Herseninfarct

Hersenbloeding

Andere ernstige extracraniele bloeding

Elke intracraniele bloeding buiten een hersenbloeding

Systemische embolieën

Myocardinfarct

Functionele uitkomst met de modified Rankin Scale op 6 en 12 maanden, daarna jaarlijks en aan het einde van de studie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er is een gebrek aan bewijs over de optimale preventie van herseninfarcten en andere trombo-embolische gebeurtenissen bij patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (AF) en een recente hersenbloeding (ICH) gedurende behandeling met orale anticoagulantia. Huidige behandelingen zijn vitamine K-antagonisten (VKA's), directe orale anticoagulantia (DOAC's), plaatjesremmers of geen antitrombotische behandeling, afhankelijk van de voorkeuren van de voorschrijver en de instellingen. In gerandomiseerde trials met patiënten met AF maar zonder ICH is overtuigend aangetoond dat behandeling met VKA's het risico op een herseninfarct en andere trombo-embolische gebeurtenissen verkleint, maar dat het risico op bloedingen wordt verhoogd. In meer recente gerandomiseerde trials blijkt dat het directe orale anticoagulans (DOAC) apixaban beter dan VKA's beroerten en systemische embolieën voorkwam, minder bloedingen veroorzaakte en resulteerde in een lagere mortaliteit. Andere DOAC's vertoonden vergelijkbare effecten. Helaas zijn DOAC's niet onderzocht bij patiënten met AF en een recente ICH. Onze hypothese is dat apixaban een aantrekkelijk alternatief is voor plaatjesremmers of geheel geen antitrombotische behandeling bij patiënten met AF die een antistolling-geassocieerde ICH overleefden in termen van een laag risico op nieuwe ICH's, terwijl het effectiever is in het voorkomen van herseninfarcten.

Doel van het onderzoek

Primaire doel: het verkrijgen van betrouwbare schattingen van het optreden van vasculaire sterfte en niet-fatale beroertes bij patiënten met atriumfibrilleren en een recente antistolling-geassocieerde hersenbloedingen die worden behandeld met apixaban in vergelijking met patiënten die worden behandeld met plaatjesremmers of geen antitrombotica.

Secundair doel: het vergelijken van het optreden van vasculaire sterfte en niet fatale beroertes, sterfte door elke oorzaak, nieuwe hersenbloedingen, andere ernstige bloedingen, systemische embolieën en functionele uitkomst tussen patiënten behandeld met apixaban en patiënten behandeld met plaatjesremmers of geen antitrombotica.

Onderzoeksopzet

Een fase II, gerandomiseerde, open, multicenter klinische trial met geblindeerde uitkomstbeoordeling (PROBE-opzet), waarbij apixaban wordt vergeleken met plaatjesremmers of geen antitrombotische behandeling bij patiënten met AF en een recente antistolling-geassocieerde hersenbloeding.

De beoordeling van de eindpunten zal worden verricht door een beoordelingscomité geblindeerd voor de behandeling.

100 patiënten worden geïncludeerd in 16 perifere en academische centra in Nederland gedurende een periode van 5,5 jaar. Follow-up zal tot 6 maanden na de inclusie van de laatste patient voortgaan. De totale studieduur is 6 jaar.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden gerandomiseerd tussen: -apixaban 5 mg tweemaal per dag -behandeling met een of twee orale plaatjesremmers (ATC-groep) B01AC; acetylsalicylzuur, carbasalaatcalcium, clopidogrel of dipyridamol) of geheel geen antitrombotische behandeling, ter beoordeling aan de behandelend arts.

Inschatting van belasting en risico

Een recente hersenbloeding is een relatieve contra-indicatie voor alle anti-trombotica. Wetenschappelijk bewijs aangaande dit onderwerp is schaars. Behandelaars vertrouwen op hun persoonlijke klinische afweging van de voor- en nadelen van het voorschrijven of achterwege laten van antitrombotische behandeling bij deze groep patiënten. Plaatjesremmers, directe orale anticoagulantia zoals apixaban, vitamine K-antagonisten en het staken van antitrombotische therapie zijn alle strategieën die momenteel door behandelaars worden gebruikt. In deze studie zullen we patiënten includeren waarbij twijfel bestaat over de optimale antitrombotische behandelstrategie.

MOGELIJKE RISICO's

Zowel een eerdere hersenbloeding als antitrombotische therapie zijn risicofactoren voor een nieuwe hersenbloeding. Er is een potentieel verhoogd hersenbloedingsrisico of risico op andere ernstige bloedingen bij alle deelnemers, maar dit is waarschijnlijk hoger als zij worden behandeld met apixaban of een plaatjesremmers. De kans op een nieuwe intracranieële bloeding is mogelijk groter bij het gebruik van apixaban dan van een plaatjesremmer. Daarentegen is het risico op herseninfarcten of andere trombo-embolische gebeurtenissen waarschijnlijk hoger bij patiënten die niet met antitrombotica worden behandeld. Vermoedelijk is de kans op trombo-embolische complicaties groter bij het gebruik van een plaatjesremmer dan bij het gebruik van apixaban. De balans tussen de voor- en nadelen van alle voorstelde behandelingen is onduidelijk.

Het gebruik van apixaban is een contra-indicatie voor intraveneuze trombolyse bij een acuut herseninfarct. Patiënten die apixaban gebruiken kunnen daarom niet met trombolyse worden behandeld in het geval van een herseninfarct gedurende de follow-up. Echter, het risico op een herseninfarct bij patiënten behandeld met apixaban is zeer waarschijnlijk kleiner dan in patiënten zonder antitrombotica of bij hen die worden behandeld met plaatjesremmers. Hierdoor

vinden wij dit potentiële nadeel van apixaban acceptabel.

Naast het risico op bloedingen lopen deelnemers die apixaban of een plaatjesremmer gebruiken risico andere bijwerkingen van deze middelen, zoals beschreven in de SmPC's. Het risico van deze andere bijwerkingen lijkt echter acceptabel te zijn.

Onderzoekers zullen worden voorzien van een protocol aangaande het behandelen van bloedingen bij patiënten die apixaban gebruiken.

MOGELIJKE VOORDELEN

Het belangrijkste voordeel in patiënten die met apixaban behandeld worden is betere bescherming tegen herseninfarcten en systemische embolieën in vergelijking met patiënten die worden behandeld met plaatjesremmers of geen antitrombotische behandeling ontvangen. De kans op trombo-embolische complicaties is vermoedelijk groter bij het gebruik van een plaatjesremmer dan bij apixaban.

BEOORDELING VOORDELEN/RISICO'S

Omdat beide behandelstrategieën momenteel worden gebruikt in deze groep patiënten zonder enige betrouwbaar bewijs voor hun netto voordeel en omdat wij alleen patiënten includeren waarbij er twijfel is over de optimale behandelstrategie, vinden wij dat wij deelnemers niet blootstellen aan significante extra risico's in deze studie in vergelijking met de huidige klinische praktijk.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

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)

- Intracerebrale bloeding (waaronder geïsoleerde spontane intraventriculaire bloedingen), bevestigd op een CT of MRI, tijdens behandeling met antistolling (vitamine K antagonist, trombine-remmers, factor Xa-remmer of (laagmoleculaire) heparine in een therapeutische dosering
- De intracerebrale bloeding moet tussen 7 en 90 dagen voor randomisatie zijn opgetreden.
- Diagnose (paroxysmaal) niet-valvulair atriumfibrilleren, bevestigd op elektrocardiogram
- Een CHA2DS2VASc score ≥ 2 . Het onderdeel Stroke in het item Stroke/TIA/TE verwijst naar herseninfarcten, niet naar hersenbloedingen.
- Score op de modified Rankin scale (mRS) ≤ 4 .
- Klinische twijfel over de optimale medische behandeling voor (secundaire) preventie. Deze klinische twijfel moet door de behandelende neuroloog worden ervaren na het beoordelen van alle relevante informatie over de individuele patiënt.
- Leeftijd 18 of hoger.
- Schriftelijke toestemming van de patient of een vertegenwoordiger.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Aandoeningen anders dan atriumfibrilleren waarvoor de patient langdurige antistolling behoeft
- Een andere klinische indicatie voor het gebruik van plaatjesremmers zelfs als de patient apixaban gebruikt, zoals clopidogrel voor een recente coronaire stent.

- Mechanische hartklepprothese (biologische hartklepprotheses zijn toegestaan) of aantasting van de mitralisklep bij reuma.
- Ernstige bloeding (zie protocol, hoofdstuk 7.1.4) in de voorgaande 6 maanden, afgezien van hersenbloeding.
- Hoog bloedingsrisico (bijv. actief ulcuslijden, trombocytengetal van $<100,000$ per ml of hemoglobine $<6,2$ mMol/L, herseninfarct binnen de laatste 7 dagen (patiënten kunnen deelnemen in de periode daarna), gedocumenteerde bloedingsneiging of bloeddyscrasieën).
- Actueel alcohol- of drugsmisbruik.
- Levensverwachting van minder dan 1 jaar.
- Ernstige nierfunctiestoornis (een serum creatinineconcentratie van meer dan $221 \mu\text{mol}$ per liter of een berekende creatinineklaring van <25 ml per minuut).
- Alanine aminotransferase of aspartaat aminotransferase-concentraties van meer dan 2 maal de bovengrens van de referentiewaarden of een totaal bilirubine van meer dan 1,5 maal de bovengrens van de referentiewaarde.
- Allergie voor apixaban
- Gebruik van krachtige cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) en P-glycoproteïne (P-gp) remmers (bijv. systemische azool-antimycotica zoals ketaconazol of HIV-proteaseremmers als ritonavir).
- Zwangerschap of het geven van borstvoeding.
- Vrouwen in de vruchtbare periode: elke vrouw of adolocent die haar menarche heeft gehad en niet post-menopauzaal is of op ander wijze definitief onvruchtbaar is. Een post-menopauzale vrouw is gedefinieerd als een vrouw ouder dan 45 die geen menstruatie heeft gehad in de laatste 12 maanden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 15-01-2015
Aantal proefpersonen: 100
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Ascal
Generieke naam: carbasalaat calcium
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Aspirine (en andere specialiténamen)
Generieke naam: Acetylsalicylzuur
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

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

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Persantin
Generieke naam: dipyridamol
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Plavix
Generieke naam: clopidogrel
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-07-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-09-2014

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 27026

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2014-000112-33-NL
CCMO	NL47761.041.14
Ander register	NTR4526, NCT02565693
OMON	NL-OMON27026

Resultaten

Einddatum onderzoek: 15-01-2021

Datum resultaten gemeld: 08-12-2021

Totaal aantal deelnemers: 101

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries

Datum eerste publicatie onderzoek

01-11-2021