

VERANDERINGEN IN DE STOLLINGSCASCADE BIJ PATIENTEN MET PROGRESSIEVE LEVERZIEKTEN

Gepubliceerd: 01-03-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Het doel van het onderzoek is om vast te stellen of de TGC een aanvullende, eventueel nauwkeuriger, waarde heeft naast bepalen van PT, APTT, INR, AT en de stolfactoren bij de controle van mogelijke stollingsstoornissen bij patiënten met een...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON36796

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TG-studie

Aandoening

- Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

lever cirrose, leververstenening

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CAT, Cirrose, Stolling, Trombine Generatie Curve (TGC)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Maken van een Trombine Generatie Curve in plaatjes-arm plasma (PPP) en plaatjes-rijk plasma (PRP) middels het gebruik van CAT
- Trombocytenaggregatie (middels de Multiplate)
- Meten fibrinolyse pathway middels de Fibrinolyse ROTEM
- Bepalen hemostase gerelateerde microparticles

Secundaire uitkomstmaten

- Bepalen coagulatie parameters:
 - o Factor II
 - o Factor VIII
 - o Antitrombine

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In Nederland ligt de prevalentie van leverziekten net iets onder de 1%. Leverziekten leveren in het eindstadium een aantal imponerende levensbedreigende symptomen op: ascites, varicesbloedingen, icterus en encefalopathie. Daarbij kunnen er ernstige stoornissen in de hersenfunctie, de algemene circulatie, nierfunctie en bloedstolling optreden. De prognose van patiënten met levercirrose en symptomatische complicaties zoals hierboven beschreven is slecht: 50% van de patiënten overlijdt binnen een jaar. Bij progressie van de leverziekten neemt de aanmaak van stollingsfactoren af in relatie tot de afname van het functionerend leverweefsel, dit betreft zowel de aanmaak van pro-coagulanten als de anti-coagulanten door de lever. Dit gaat gepaard met veranderingen in de activiteit van de bloedstolling en de fibrinolyse leidend tot ofwel ernstige bloedingen ofwel versnelde

trombosevorming. Op dit moment is het niet duidelijk welke invloed de verandering van de stollingsfactoren bij cirrose heeft op het bloedingsrisico. Dit is deels te wijten aan het feit dat er momenteel geen testen beschikbaar zijn welke de balans tussen pro-coagulante en anti-coagulante factoren in vivo juist weergeeft. De huidige beschikbare testen (INR, PT, aPTT, AT) maken niet de volledige activatie van alle factoren uit de stollingscascade inzichtelijk, waardoor op basis hiervan momenteel, in de praktijk, het bloedings versus trombose-
risico niet goed kan worden ingeschat. In classificaties als de Child-Pugh en de MELD-score, op basis waarvan ernst en behandelbaarheid worden ingeschaald, worden deze conventionele stollingstesten gebruikt. Gesteld dat de conventionele testen onbetrouwbaar zijn, kan men ervan uitgaan dat dus ook de bovengenoemde classificaties geen volledige weergave van de realiteit geven. Het maken van een Trombine Generatie Curve (TGC) lijkt een betrouwbaarder inschatting te geven van een mogelijk bloedings- dan wel stollingsrisico. Dit doordat juist het eindproduct, trombine, van de gehele gecombineerde stollingscascade wordt gemeten in plaats van losse stukken van deze cascade.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om vast te stellen of de TGC een aanvullende, eventueel nauwkeuriger, waarde heeft naast bepalen van PT, APTT, INR, AT en de stollfactoren bij de controle van mogelijke stollingsstoornissen bij patiënten met een chronische leveraandoening.

Het tweede doel van de studie is het met behulp van de TGC, nader vaststellen wat in de acute fase van een gedecompenseerde levercirrose gebeurt met de stollingsfactoren en hun metabolisme, waarbij expliciet gekeken zal worden naar veranderingen in het bloedings versus trombotisch risico.

Derde doel is het, met behulp van de TGC, nader vaststellen wat in het beloop van een chronische leverziekte gebeurt met de stollingsfactoren en hun metabolisme, waarbij expliciet gekeken zal worden naar veranderingen in het bloedings versus trombotisch risico.

Onderzoeksopzet

Het betreft een hypothese genererende studie waarbij het eerste deel van de studie een cross-sectioneel observationeel vergelijkend onderzoek betreft. Een gezonde populatie, populatie A, zal worden vergeleken met populatie B, patiënten met een chronische leveraandoening. Bij populatie B wordt tijdens een controle afspraak op de polikliniek van de Maag-Darm-Leverafdeling de ernst van de leveraandoening vastgesteld, zoals normaliter ook gedaan wordt in reguliere diagnostiek en vervolgen van de aandoening. De ernst van de leveraandoening zal worden bepaald aan de hand van de Child-Pugh score.

Patiënten en gezonde proefpersonen zullen voorafgaand een vragenlijst invullen om bepaalde confounders, op basis van comorbiditeit, leefstijl en medicatiegebruik, uit te sluiten. Daarna zal bij beide groepen 50 mL bloed

worden afgenomen, waarna dit bloed gebruikt wordt voor: het maken van een Trombine Generatie Curve (TGC), trombocytenuitstroom (Multiplate), bepalen coagulatie parameters (zoals factor II, factor VIII en proteïne C). Van beide groepen zullen de uitkomsten met elkaar vergeleken worden.

Het tweede deel van de studie betreft het longitudinaal in de tijd vervolgen van enkel de patiënten uit populatie B (6, 12 en 18 maanden) om vast te stellen of naarmate de leveraandoening in ernst toeneemt, de TGC en de klassieke stollingstesten verschillende resultaten opleveren. Tijdens het longitudinaal vervolgen van de patiënten zullen ook, wanneer zij klinisch worden opgenomen wegens een lever-gerelateerd event (b.v. varicesbloeding), de stollingsonderzoeken worden ingezet.

Inschatting van belasting en risico

Voor patiënten uit populatie A en B zijn de risico's van het onderzoek gelijk aan de risico's van een normale venapunctie, zoals normaliter ook uitgevoerd in populatie B ter controle van het ziektebeeld. Risico's zijn: hematoomvorming en nabloeding op de plaats van de venapunctie.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
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)

Gezonde controles (populatie A):

- leeftijd minimaal 18-jaar

- wilsbekwaam; Patiënten (populatie B) (minimum van 18 jaar) met cirrose op basis van, door een MDL- arts, gestelde diagnose, zoals vermeld in onderstaande lijst (of een combinatie hiervan): Primaire Biliaire Sclerose (PBS), Primaire Sclerosende Cholangitis (PSC), Hepatitis B, Hepatitis C, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), Alcoholische leverziekte, Non-Alcoholische Steatose Hepatitis (NASH), Haemochromatose, Cryptogene levercirrose.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voor zowel de gezonde controles (populatie A) als patiënten (populatie B):

- met bewezen congenitale ziekten betreffende primaire hemostase, afwijkingen in fibrinolyse, stollingsfactordeficiënties en bekende vasculaire afwijkingen welke leiden tot een verhoogd bloedingsrisico.

Patiënten die medicatie gebruiken die invloed uitoefenen op de primaire hemostase of de stolling. Stollingsfactordeficiënties veroorzaakt door maligniteiten, sepsis of trauma.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Onderzoeksmodel: Anders

Toewijzing: Niet-gerandomiseerd

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	12-03-2010
Aantal proefpersonen:	140
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-10-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)

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
CCMO	NL30724.068.09