

Anticoagulantie overbrugging: de vervanging van sintrom door heparine in de periode rondom een ingreep: de Brug studie

Gepubliceerd: 16-01-2013 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

We hebben voorafgaand aan de opzet en uitvoering een primair en een secundair doel vastgesteld dat we willen bereiken door middel van dit onderzoek. Primair doel: Testen van de validiteit van het computermodel van de stollingscascade en het hieraan...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON37436

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

de Brugstudie

Aandoening

- Overige aandoening
- Embolieën en trombose

Synoniemen aandoening

trombo-embolie; bloedpropje

Aandoening

bloedingen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Philips Research

Overige ondersteuning: Philips Research

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anticoagulantia, overbrugging, perioperatief, stollingscascade

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair: Het perioperatief meten van verschillende plasma-eiwitten en SNP bepalingen van VKORC1 en CYP2C9 in combinatie met de waarden van de aPTT/anti FXa en INR stelt ons in staat de validiteit van ons model voor het gebruik in de klinische praktijk te toetsen. We willen beschikken over zowel de aPTTs/anti FXa als de INRs, eenmaal daags gemeten, van 3 dagen voor de ingreep tot en met 5 dagen na de ingreep. Indien aPTT/anti FXa en INR van de patiënt zich gedurende de onderzoeksperiode binnen het therapeutisch raamwerk bevinden is er sprake van een goede balans tussen bleedings- en trombo-serisico. We hebben de volgende referentiewaarden voor de ochtend voor de ingreep vastgesteld; INR <1.5, aPTT 23-32 seconden.

Secundaire uitkomstmaten

Secundair: De uit de studie verkregen meetgegevens van patiënten kunnen gebruikt worden voor verdere kwantitatieve verbetering van het computermodel. Het 30 dagen perioperatief volgen van de deelnemers geeft ons een indruk van het te verwachten percentage bleedingen en trombo-embolieën rondom de bridging periode in het MUMC+, en zal ons helpen met het bepalen van een zinvolle omvang

van een eventuele volgende studie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In Nederland bevinden zich bijna 400.000 mensen die dagelijks vitamine K antagonist (VKA) gebruiken, met als doel trombusvorming, zowel veneus als arterieel te voorkomen. Indicaties voor VKA gebruik zijn:[1]

- primaire en secundaire preventie van een veneuze trombo-embolie
- preventie van de uitbreiding van een trombus
- preventie van een trombo-embolie bij mechanische hartkleppen
- preventie van een trombo-embolie bij atriumfibrilleren
- aanvulling op de preventie van een trombo-embolie bij een aantal arteriële aandoeningen

VKA remmen de vorming van volwaardige vitamine K afhankelijke stollingsfactoren, te weten de factoren II, VII, IX en X. Dit remmende effect op de vorming van volwaardige stollingsfactoren biedt bescherming tegen trombusvorming en trombusuitbreiding en is tevens verantwoordelijk voor de belangrijkste bijwerking van VKAs, namelijk een verhoogde bloedingneiging.

Ongeveer 10% van de totale populatie VKA gebruikers ondergaat op jaarbasis een invasieve ingreep, waarbij in sommige gevallen gestart wordt met overbruggingstherapie (bridging). In de context van perioperatieve anticoagulantie kan overbruggingstherapie worden gedefinieerd als de toediening van kortwerkende anticoagulantia, zoals subcutane toediening van laag moleculair gewicht heparine (LMWH) of intraveneuze toediening van ongefractioneerde heparine (UFH), toegediend in therapeutische doses voor ongeveer 7 tot 11 dagen, gedurende de onderbreking van VKA inname wanneer de INR zich niet binnen de therapeutische range bevindt. Het doel van deze overbruggingstherapie is de periode waarin een patiënt onvoldoende antistollingsbescherming heeft tot een minimum te beperken. Een van de eigenschappen van VKA is dat ze ten opzichte van zowel UFH en LMWH een relatief lange halfwaardetijd hebben, dat wil zeggen dat er geruime tijd residuele antistollingseffecten zijn, nadat de patiënt is gestopt met de inname van deze medicatie. Ten tijde van de ingreep dient de patiënt een INR van rond de 1 te hebben om het bloedingsrisico tot een minimum te beperken, hetgeen betekent dat ongeveer 3 tot 5 dagen voor de ingreep gestopt dient te worden met het toedienen van VKA. Gedurende deze periode is de patiënt onvoldoende beschermd tegen trombusvorming en wordt er gestart met de toediening van kortwerkende heparines. In Nederland wordt voornamelijk acenocoumarol als VKA voorgeschreven, dat een halfwaardetijd van 8 tot 14 uur kent.

Er is brede overeenstemming in de literatuur dat VKA therapie niet onderbroken hoeft te worden voor kleine ingrepen, zoals bepaalde tandheelkundige ingrepen of kleine dermatologische excisies. Als de operatiepatiënt in de periode rondom de ingreep een hoog bloedingsrisico heeft, kan de behandelend arts besluiten, indien er tevens een hoog risico op een veneuze- of arteriële embolie bestaat, conform de CBO richtlijnen, perioperatief te overbruggen met LMWH. Patiënten met een laag of matig risico op een trombo-embolie kunnen perioperatief stoppen met VKA gebruik, zonder overbruggingstherapie. Verschillende onderzoekers rapporteren tromboserisico's van 0.0% tot 2.0% met betrekking tot overbruggingstherapie en risico's op ernstige en niet-ernstige bloedingen variëren van 0.5% tot ruim 20%.

Tot dusverre is er weinig wetenschappelijk bewijs voorhanden dat de toepassing van overbruggingstherapie kan rechtvaardigen. Er is een gebrek aan grote, gerandomiseerde studies omdat deze vaak op ethische gronden niet uitvoerbaar zijn. We hebben op dit moment slechts uitkomsten ter beschikking van vaak eenarmige, slecht uitgevoerde observationele studies of case series om het effect van overbrugging, in termen van bloedingen en tromboses te meten. De lastige afweging tussen het risico op een bloeding of een trombose kan door artsen vaak niet op grond van sterk bewijs worden genomen. In 2008 is het American College of Chest Physicians (ACCP), middels een review van tot dusverre gepubliceerde onderzoeken, gekomen tot de thans algemeen aanvaarde richtlijnen met betrekking tot overbruggingstherapie. Deze richtlijnen zijn overgenomen door de CBO. De vraag of een patiënt die chronisch VKA gebruikt perioperatief moet worden overbrugd, wordt in deze richtlijnen beantwoord door een individuele afweging te maken van de risico's op een trombo-embolie en het bloedingsrisico en vervolgens hierop het overbruggingsbeleid te baseren. Stratificatie van het tromboserisico van operatiepatiënten is gebaseerd op de indicatie voor VKA therapie en comorbiditeit. Deze stratificatie is echter niet gevalideerd. De stratificatie naar bloedingsrisico wordt vastgesteld aan de hand van onder andere de te verrichten ingreep, leeftijd, waarde van de INR, gebruik van bepaalde geneesmiddelen (bijvoorbeeld NSAIDs, etc.) en comorbiditeit (bijvoorbeeld diabetes mellitus, leverfunctiestoornissen, aneurysma in een bloedvat, etc.). Het ontbreekt de arts aan een algoritme dit bloedingsrisico vast te stellen, hetgeen onvermijdelijk resulteert in misclassificatie. Het mede door de afwezigheid van grote trials veroorzaakte gebrekkige inzicht in het verband tussen het gevoerde overbruggingsbeleid en de perioperatieve bloedings- en tromboserisico's, noopt ons te zoeken naar alternatieven, teneinde een instrument te ontwikkelen waarmee chronische VKA gebruikers perioperatief veiliger kunnen worden overbrugd met behulp van kortwerkende anticoagulantia.

Onderzoekers van Philips Research zijn in samenwerking met Maastricht University een project gestart met als doel meer inzicht te verkrijgen in de moleculaire en biologische processen die plaats vinden gedurende de overbruggingsperiode, biologische variaties te documenteren die samenhangen met deze processen en testen te ontwikkelen die de behandelend arts leiden naar een

meer op het individu afgestemd overbruggingsschema teneinde de incidentie van aan overbrugging gerelateerde trombose en bloedingen te verlagen. Om dit doel te bereiken willen we 30 patiënten die overbrugd gaan worden en een kleine ingreep zullen ondergaan in het MUMC+ gedurende 9 dagen dagelijks bloed afnemen door middel van een venapunctie. Tevens willen we de proefpersonen perioperatief, van 3 dagen voor tot 30 dagen na de ingreep, blijven volgen en iedere bloeding en/of trombo-embolie vastleggen. Met behulp van deze gegevens willen we de uitkomsten van ons computermodel koppelen aan patiëntenuitkomsten en mogelijke associaties onderzoeken.

Het computermodel van de hemostase bevat momenteel de stollingscascade en de farmacokinetiek en farmacodynamiek (PK/PD) van vitamine K-antagonisten en heparine-achtigen. De stollingscascade bevat de eiwit-eiwit interacties die plaats vinden als gevolg op een verstoring van de hemostatische balans (zoals bijvoorbeeld bij een beschadiging van de endotheellaag) en de vorming van fibrine en de polymerisatie van fibrine monomeren in een fibrine netwerk. Het computermodel bevat hiermee onder andere de reacties die plaats vinden in de intrinsieke en extrinsieke route van de stollingscascade. Hiermee is het mogelijk de effecten van VKA en heparine-achtigen op de stollingscascade te berekenen met het computermodel. Tevens is het mogelijk met het computermodel diverse testcondities te simuleren zoals de PT/INR, aPTT en TGA.

Het computermodel is grotendeels geoptimaliseerd aan de hand van laboratorium experimenten en plasma afkomstig van gezonde personen. Met behulp van de hier voorgestelde studie willen we de bruikbaarheid van het model in de klinische praktijk toetsen en verder verbeteren. Tenslotte willen we in de toekomst met behulp van dit verbeterde model een grotere gerandomiseerde studie opzetten, teneinde de werking van ons model, in termen van postoperatieve trombose en perioperatieve bloeding, te vergelijken met de dan gangbare bridging praktijk.

Doel van het onderzoek

We hebben voorafgaand aan de opzet en uitvoering een primair en een secundair doel vastgesteld dat we willen bereiken door middel van dit onderzoek.

Primair doel:

Testen van de validiteit van het computermodel van de stollingscascade en het hieraan gekoppelde PK/PD model van VKA en heparine voor gebruik in de klinische praktijk.

Secundair doel:

Het computermodel is thans gedeeltelijk geoptimaliseerd met betrekking tot de simulatie van de TGA, INR en aPTT. Verdere optimalisatie met betrekking tot de klinische toepasbaarheid van het model voor de overbrugging van VKA naar laag moleculaire heparine en een lokale aanpassing naar de bloedtesten gebruikt in MUMC+ is benodigd.

De bepaling welke patiënten een hoog risico en welke een laag risico hebben op het ontwikkelen van een bloeding of trombose naar aanleiding van een standaard

bridging regime met behulp van het computer model is nadrukkelijk géén doel van de hier voorgestelde studie. De hier voorgestelde studie kan worden gezien als een pilot studie voor een dergelijke, grotere studie.

Onderzoeksopzet

Het onderhavige onderzoek betreft een mono-center valideringsstudie met patiënten die chronisch vitamine K antagonist gebruiken en een lichte ingreep dienen te ondergaan. Deze studie is geïnitieerd ter validering van het door Philips Research ontwikkelde computermodel van de stollingscascade. Op dit moment is het model opgebouwd met behulp van informatie die is verkregen uit bloed dat afkomstig is van de bloedbank. We kunnen verdere afstemming van de PK/PD modellen, die thans op literatuurstudie zijn gebaseerd, bewerkstelligen als we over bloed van daadwerkelijk perioperatief overbrugde patiënten kunnen beschikken. Om onze doelen (zie II: Doelen) te kunnen verwezenlijken zullen dagelijks bloedafnames van de deelnemer dienen plaats te vinden gedurende en na de overbruggingsperiode (zie bijlage 1: flowchart). Concentraties van diverse, aan de stollingscascade gerelateerde eiwitten zullen worden gemeten in het verkregen bloed. Relatief eenvoudige metingen van de bloedeiwitten die gevoelig zijn voor veranderende concentraties van VKA en heparine worden uitgevoerd, evenals metingen van de belangrijkste bloedeiwitten die de INR, aPTT/anti FXa en TGA beïnvloeden en van de INR, aPTT/anti FXa en TGA zelf. Tevens zullen bepalingen van de VKORC1 en CYP2C9 gerelateerde SNPs uitgevoerd worden. VKORC1 is verantwoordelijk voor de productie van enzymen die geoxideerd vitamine K reduceren en weer beschikbaar maken voor de vorming van volwaardige stollingsfactoren. CYP2C9 is een enzym dat een bijdrage levert aan de metabolisering van VKA. Deze bepalingen kunnen als variabelen worden meegenomen in ons model. Omdat we patiëntenuitkomsten willen koppelen aan de uitkomsten van ons model willen wij deelnemers gedurende 30 dagen volgen en ernstige/niet ernstige bloedingen en trombo-embolieën vastleggen. Samenvattend willen wij de beschikking over de onderstaande informatie van alle deelnemers:

- a) Bloedafnames van patiënten, iedere dag gedurende de gehele overbruggingsperiode, van 3 dagen voor tot 5 dagen na de ingreep.
 - o De plasmametingen: FII, FV, FVII, FVIII, FIX FX, FXI, FXII, Fibrinogen, protC, protS, protZ, AT
 - o INR, aPTT, TGA, anti FXa
 - o Hb/Ht
 - o Thrombocytenaantal
 - o Spijtcitraatplasma
- b) Bloedafname eenmalig eerste dag:
 - o VKA SNPs voor VKORC1 and CYP2C9
 - o Standaard klinische meting ter bepalingen van nierfunctie
 - o Standaard klinische meting ter bepalingen van leverfunctie
- c) De patiënten worden gedurende 30 dagen gevolgd op bloedingen en tromboses, via elektronisch dossier
- d) De volgende patiëntenkarakteristieken, via elektronisch dossier:

- o Leeftijd, geslacht
- o Lengte, gewicht
- o Comorbiditeit
- o Medicatiegebruik: doseringen en toedieningsmomenten, streefgebieden INR
- o Indicatie voor de ingreep, categorie bloedingsrisico (matig, hoog)
- o Verbruik erythrocytenconcentraat, trombocytenconcentraat, vers bevroren plasma (FFP)

Inschatting van belasting en risico

De voor ons onderzoek noodzakelijke interventies druisen op geen enkele wijze in tegen de behandeling die de patiënt dient te ondergaan. De te overbruggen patiënt ondergaat de ingreep op het door de behandelend arts geplande moment en wijze en alle bloedafnames zoals voorzien bij patiënten die niet geïnccludeerd zijn in de studie vinden plaats. Het overbruggingsregime van de deelnemer wordt aan de hand van de geldende CBO richtlijnen vastgesteld. Patiënten die overbrugd worden ondergaan 2 a 3 bloedafnames (venapuncties) in het kader van overbrugging. Het verschil voor de deelnemer bestaat eruit dat deze 9 (6 a 7 extra) bloedafnames (venapuncties) dient te ondergaan en dat per afname 23 ml bloed wordt afgenomen in plaats van de gebruikelijke 4.5 ml. De hoeveelheid extra bloedverlies bedraagt ongeveer 210ml. Indien er ten behoeve van de behandeling een INR bepaald dient te worden (2 a 3) wordt er door de verpleegkundige 4.5 ml extra bloed afgenomen en afgegeven bij de trombosedienst. Een venapunctie kan als hinderlijk worden ervaren maar levert verder weinig ongemak op, behalve dat de insteekopening gedurende enige tijd met een gaasje bedekt dient te worden. Het risico bestaat dat er een (ernstige) nabloeding plaatsvindt, temeer daar de patiënt onder antistolling staat. Om de patiënt niet nodeloos te belasten vinden deze afnames plaats aan huis, door een BIG geregistreerd verpleegkundige, die bekwaam en bevoegd is deze afnames uit te voeren en een eventuele nabloeding kan stelpen of de patiënt kan doorverwijzen naar een arts. De verpleegkundige maakt afspraken met de individuele deelnemer over het tijdstip van afname, wat tijdens kantooruren zal plaatsvinden. Met het aldus verkregen bloed worden de labtesten uitgevoerd zoals beschreven in de onderzoeksopzet. Om de patiënt te kunnen volgen in de periode rondom de ingreep, zal gebruik gemaakt worden van de elektronische patiëntendossiers, hetgeen geen extra belasting voor de deelnemer met zich meebrengt, maar waarvoor wel toestemming zal worden gevraagd. De totale duur van het onderzoek bedraagt per deelnemer dus 9 dagen.

Contactpersonen

Publiek

Philips Research

High Tech Campus 11, room 1.148
5656 AE Eindhoven
NL

Wetenschappelijk

Philips Research

High Tech Campus 11, room 1.148
5656 AE Eindhoven
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)

Chronisch, langer dan 3 maanden VKA gebruik
Acenocoumarol gebruik
Er wordt een invasieve ingreep uitgevoerd (scopie of een andersoortige kleine ingreep):
Er is sprake van periprocedurele overbrugging met heparine

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Nierfalen (MDRD klaring < 30 ml/min/1.73m²)

Door heparine veroorzaakte trombocytopenie (HIT)
Gedocumenteerde contra-indicatie voor heparine
Spoedprocedures
Zwangerschap of borstvoedend

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding: Open / niet geblindeerd
Controle: Geen controle groep
Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 04-06-2013
Aantal proefpersonen: 36
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-01-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC 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	NL38436.068.11