

# Effect van behandeling met Simvastatine voorafgaand aan een buikoperatie op de stolling en factoren van het fibrinolytische systeem tijdens de operatie

Gepubliceerd: 23-07-2010 Laatste bijgewerkt: 02-05-2024

Het doel van deze klinische pilot studie is het genereren van bewijs dat de orale toediening van 80mg Simvastatine per dag, drie weken voor een buikoperatie en één week erna, een significant effect heeft op de fibrinolytische activiteit tijdens en...

|                             |                                                              |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                              |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                              |
| <b>Type aandoening</b>      | Obstetrische en gynaecologische therapeutische verrichtingen |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                        |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON38347

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Effect van Simvastatine op de fibrinolyse tijdens operatie

### Aandoening

- Obstetrische en gynaecologische therapeutische verrichtingen

### Synoniemen aandoening

adhesies, verklevingen

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** HagaZiekenhuis

**Overige ondersteuning:** maatschap gynaecologie HagaZiekenhuis

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** fibrinolyse, pre-operatief gebruik, Simvastatine, stolling

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

De mogelijkheid om de peritoneale fibrinolytische activiteit significant te verhogen zal onderzocht worden door een vergelijking te maken tussen de fibrinolytische activiteit en concentraties van fibrinolytische parameters in peritoneaal vloeistof en plasma bij patienten die behandeld werden met Simvastatine en controle patienten. Er zal speciaal gekeken worden naar, als een maat voor de fibrinolytische activiteit, de concentratie van FM\*s (fibrine monomeren) in proportie met FbDP\*s (fibrine degradatie producten) op verschillende postoperatieve tijdstippen.

Primaire studie eindpunten :

- \* change in CRP plasma level from study entry to surgery
- \* peak plasma level of CRP after surgery
- \* area under curve of postoperative CRP levels in plasma
- \* tPA concentration in plasma at surgery
- \* tPA activity in plasma at surgery
- \* tPA concentration in peritoneal fluid at surgery

\* tPA activity in peritoneal fluid at surgery

## **Secundaire uitkomstmaten**

Secundaire studie eindpunten :

\* Peak level in plasma of distribution FM / FbDP\*s

\* Area under curve of postoperative distribution FM / FbDP\*s in plasma

## **Toelichting onderzoek**

### **Achtergrond van het onderzoek**

De vorming van postoperatieve adhesies of verklevingen is een groot klinisch probleem binnen vrijwel ieder snijdend specialisme en is de meest voorkomende, maar onderschatte, complicatie van buikchirurgie. Peritoneale adhesies zijn strengen van bindweefsel tussen organen in de buikholte. Adhesies zijn een belangrijke oorzaak van ziekte en treden op bij 50 tot 90% van de patiënten die een buikoperatie ondergaan. Darmobstructie, chronisch buikpijn en infertiliteit bij de vrouw zijn veel voorkomende complicaties van adhesies waarvoor vaak een operatieve behandeling noodzakelijk is. Naast deze klinische complicaties vormen adhesies ook een groot economisch probleem. Het is algemeen geaccepteerd dat een disbalans tussen fibrine vorming (stolling) en fibrine afbraak (fibrinolyse) een sleutelrol speelt bij het ontstaan van adhesies. Na een peritoneaal trauma, is de door chirurgie veroorzaakte toename van de fibrine vorming de belangrijkste oorzaak van fibrine depositie en vervolgens, een tekortschieten van de peritoneale fibrinolytische capaciteit de oorzaak van de vorming van adhesies.

Naast het cholesterol verlagende effect van statines hebben ze ook niet lipiden gebonden effecten (\*pleiotrope effecten\*). Deze pleiotrope effecten betreffen onder andere anti-atherosclerotische, anti-thrombotische en anti-inflammatoire eigenschappen, maar ook anti-proliferatieve, anti-angiogenese en anti-metastatische eigenschappen. Naast hun effecten in plasma, waar ze de aanmaak van PAI-1 (Plasminogeen Activator Inhibitor-1) verlagen en de productie van tPA (tissue Plasminogeen Activator) verhogen, zijn statines ook in gecultiveerde mesothelcellen een effectieve stimulator van de peritoneale fibrinolytische activiteit en zijn ze effectief in de preventie van postoperatieve adhesies in proefdierstudies. De hypothese is nu dat het preoperatieve gebruik van statines het evenwicht tussen fibrine vorming (stolling) en fibrine afbraak (fibrinolyse) kan verschuiven naar een staat van

verhoogde fibrinolytische activiteit hetgeen mogelijk helpt bij de preventie van postoperatieve adhesies.

## **Doel van het onderzoek**

Het doel van deze klinische pilot studie is het genereren van bewijs dat de orale toediening van 80mg Simvastatine per dag, drie weken voor een buikoperatie en één week erna, een significant effect heeft op de fibrinolytische activiteit tijdens en na de operatie. Deze klinische pilot studie heeft twee eindpunten. Ten eerste, het leveren van bewijs dat het preoperatieve gebruik van Simvastatine resulteert in een significante stijging van de fibrinolytische activiteit in peritoneumvloeistof en plasma tijdens de operatie. Ten tweede, het leveren van bewijs dat in de postoperatieve periode het gebruik van Simvastatine resulteert in een significante toename in fibrinolytische activiteit, gemeten als de concentratie FM (fibrine monomeren) in verhouding tot FbDP (fibrine degradatie producten).

## **Onderzoeksopzet**

Dit onderzoek is een gerandomiseerde klinische pilot studie die wordt uitgevoerd in samenwerking met de afdeling Vaatziekten van het Leids Universitair Medisch Centrum en de afdeling Vaat en Bindweefsel Onderzoek van TNO Preventie en Gezondheid in Leiden. Patiënten die geïncludeerd kunnen worden staan gepland voor het ondergaan van een abdominale uterussectomie al dan niet met een unilaterale of bilaterale salpingo-oophorectomy (BSO) voor benigne pathologie. Twintig patiënten (10 per groep) zullen worden gerandomiseerd voor een testgroep (Simvastatine) of controlegroep (placebo). Test patiënten ontvangen 80mg Simvastatine per dag, drie weken voor operatie en één week erna, controle patiënten ontvangen alleen placebo. Bij alle patiënten zullen er pre-, per- and post-operatieve metingen plaatsvinden voor de bepaling van CRP en parameters van de stolling en fibrinolyse.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Test-groep ontvangt 1dd 80 mg simvastatine, controle-groep ontvangt 1dd 80 mg placebo.

## **Inschatting van belasting en risico**

bloedafnames : 8 x extra bloedafname naast 2 x routine afname. Belasting vrij gering, risico's gering.

extra bezoeken aan ziekenhuis : minimaal een - maximaal twee (voor bloedafname en randomisatie).

risico's van statine gebruik : gering. Zeer ruime ervaring met statines opgedaan. Meest voorkomende bijwerkingen zijn spierpijn, spierontsteking en

gastro-intestinale klachten.

vragenlijsten : geen. Wel zullen alle patienten gevraagd worden naar eventuele bijwerkingen van de gebruikte medicatie.

mogelijke voordelen : het mogelijk voorkomen van postoperatieve verklevingen en daarmee het verminderen of voorkomen van adhesie-gerelateerde complicaties als heropname na de operatie, pijn, darmobstructie of infertiliteit.

## Contactpersonen

### Publiek

HagaZiekenhuis

Sportlaan 600  
Den Haag 2566 MJ  
NL

### Wetenschappelijk

HagaZiekenhuis

Sportlaan 600  
Den Haag 2566 MJ  
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)

18 jaar of ouder ; Patienten staan gepland voor abdominale uterusextirpatie al dan niet met een unilaterale of bilaterale salpingo-oophorectomie (BSO) voor benigne pathologie ; Patient is in goede algemene gezondheid zonder belangrijke systemische aandoeningen.

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Zwangeren ; Haematologische of stollingsstoornissen ; Patienten zijn gediagnosticeerd met een maligniteit of wordt behandeld voor een maligniteit ; Patient gebruikt al statines ; Aanwezigheid van PID of tuboovarieel abces ; Patient neemt deel in andere klinische trial ; Bijwerkingen van eerdere behandeling met statines ; CPK waarden >1.5 maal ULN op baseline assessment ; ALAT waarden > 1.5 maal ULN op baseline assessment ; Actieve leveraandoening ; Nier insufficiëntie > KDOKI stadium III ; Actieve spierziekte ; Rheumatologische aandoening ; Medicatie: Fibraten (Gemfibrozil, PPAR-alpha), Gamma activatoren (Rosiglitazone, Pioglitazone, etc.) en gebruik van anti-inflammatoire middelen in het algemeen.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                       |
|------------------|-----------------------|
| Fase onderzoek:  | 3                     |
| Type:            | Interventie onderzoek |
| Onderzoeksmodel: | Parallel              |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd        |
| Blindering:      | Dubbelblind           |
| Controle:        | Placebo               |
| Doel:            | Preventie             |

### Deelname

|                         |                 |
|-------------------------|-----------------|
| Nederland               |                 |
| Status:                 | Werving gestopt |
| (Verwachte) startdatum: | 04-07-2011      |
| Aantal proefpersonen:   | 20              |

Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: simvastatine  
Generieke naam: simvastatine  
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 23-07-2010  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 28-11-2012  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 31-01-2014  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

## 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  | EUCTR2010-018576-24-NL |
| CCMO     | NL31068.098.10         |