

Farmacokinetiek and -dynamiek van Dabigatran Etexilate en Rivaroxaban in patienten met totaal parenterale voeding (the PDER PAN studie)

Gepubliceerd: 21-05-2013 Laatste bijgewerkt: 23-04-2024

Het doel van deze fase I studie is om de intestinale absorptie van rivaroxaban en dabigatran te onderzoeken in volwassen patiënten die langdurig total parenterale voeding nodig hebben na een chirurgisch resectie.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Embolieën en trombose
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38688

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AMC_PDER_PAN

Aandoening

- Embolieën en trombose

Synoniemen aandoening

anticoagulantia, bloedverdunners

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dabigatran etexilate, fase I, rivaroxaban, totaal parenterale voeding

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Farmacokinetiek en farmacodynamiek van beide medicatie vergeleken met de gepubliceerde waarden.

Secundaire uitkomstmaten

Farmacokinetiek (FK) van rivaroxaban vergelijken met de farmacokinetiek van dabigatran etexilate (AUC, C_{max} and T_{max}).

PK parameters

- rivaroxaban plasma concentratie (liquid chromatography-mass spectrometry;

LC-MS/MS)

- dabigatran plasma concentratie (liquid chromatography-mass spectrometry;

LC-MS/MS).

Pharmacokinetische parameters zullen berekend worden met een non-compartmental analysis. De volgende parameters zullen worden bepaald:

- T_{max} (tijd tot maximale concentratie)

- C_{max} (maximale concentratie)

- AUC (area under the plasma versus time curve (dabigatran: 0-12 h,

rivaroxaban: 0-24h)

- CL/F (orale klaring)

- V/F (distributie volume)

- T_{1/2} (halfwaarde tijd)

AUC, C_{max} and T_{max} zullen vergeleken worden met gepubliceerde waarden.

Farmacodynamiek parameters

- aPTT (dabigatran)
- Neoplastin Plus PT (Diagnostica Stago, Asnières, France) (rivaroxaban)
- calibrated quantitative anti-factor Xa assay (STA Rotachrom*method, Diagnostica Stago, Asnières-sur-Seine, France) (rivaroxaban)
- Hemoclot thrombin inhibitor assay (HYPHEN BioMed, Neuville-sur-Oise, France) (dabigatran).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronische intestinale dysfunctie kan veroorzaakt worden door grote chirurgische darmresectie, ernstige motiliteitsstoornissen of absorptiestoornissen. Deze patiënten hebben gedeeltelijke of totale parenterale voeding (TPV) nodig via een centraal veneuze katheter (CVC). Diep veneuze lijn gerelateerde trombose is een frequent voorkomend en ernstige complicatie die kan leiden tot katheter dysfunctie, lijninfecties en sepsis. Frequentie lijnplaatsingen en recidiverende lijntrombose zullen uiteindelijk leiden tot verlies van centraal veneuze toegang en daardoor zal verdere intraveneuze voeding niet meer mogelijk zijn. Daarom krijgen de meeste patiënten met parenterale voeding ter preventie van lijntrombose langdurig anticoagulantia, hoewel er geen studies zijn naar de efficacy en veiligheid van langdurig anticoagulantia gebruik in deze patiënten.

In patiënten met een indicatie voor antistolling en een normale intestinale absorptie zijn vitamine K antagonisten de meest gebruikte lange termijn anticoagulantia. De meeste patiënten die parenterale voeding nodig hebben kunnen niet behandeld worden met oraal geabsorbeerde anticoagulantia: onstabiele INR metingen als gevolg van een slechte vitamine K absorptie, variabele medicatie absorptie, interactie van medicatie met vetten in de voedingsoplossing en gebruik van meerdere medicijnen tegelijk. Deze patiënten krijgen daarom langdurig subcutaan laag moleculair gewicht heparine (LMWH). LMWH wordt dagelijks toegediend in de vorm van subcutane injecties. Dit is belastend waardoor de compliantie kan afnemen. Bovendien kunnen LMWHs bijwerkingen geven zoals allergische huidreacties, heparine geïnduceerde trombopenie en osteoporose.

Een nieuwe generatie orale anticoagulantia (NOACs), zoals rivaroxaban en dabigatran etexilate, zijn recent goedgekeurd als medicatie ter preventie en behandeling van veneuze trombo-embolieën en ter preventie van beroertes in patiënten met atriumfibrilleren. In tegenstelling tot vitamine K antagonisten hebben deze middelen geen interactie met het vitamine K metabolisme, hebben ze een voorspelbare farmacokinetiek, hebben minder interactie met andere medicijnen en ze kunnen in een vaste dosering voorgeschreven worden waardoor er geen laboratoriumonderzoek nodig is om de werking te monitoren. Belangrijker is nog dat deze medicijnen proximale in het maag-darmstelsel worden geabsorbeerd dan de vitamine K antagonisten (maag en proximale dunne darm) en deze delen zijn over het algemeen intact in patiënten die totaal parenterale voeding behoeven. Daarom zijn NOACs een aantrekkelijk alternatief voor de LMWH injecties die de patiënten tegenwoordig krijgen.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze fase I studie is om de intestinale absorptie van rivaroxaban en dabigatran te onderzoeken in volwassen patiënten die langdurig total parenterale voeding nodig hebben na een chirurgisch resectie.

Onderzoeksopzet

Het is een investigator initiated, single centre, gerandomiseerde, fase I, cross-over studie (figuur 1). Patiënten zullen voor de randomisatie geselecteerd worden. De behandelende screent de patiënten voor het onderzoek. Als patient geschikt zijn worden ze gerandomiseerd.

- Groep 1 (n=3) krijgt 20 mg rivaroxaban eenmaal daags (h 8.00) van dag 0 tot dag 4 (totaal 5 doses)

- Patiënten in groep 2 krijgen dabigatran etexilate 150 mg tweemaal daags (h 8.00-20.00) van dag 0 tot dag 4 (totaal 9 doses).

Elke dosis zal ingenomen worden zonder gelijktijdige inname van voeding. Na een uitwasperiode van minimaal 4 dagen zullen patiënten in beide groepen overstappen naar de andere anticoagulantia (dabigatran etexilate/rivaroxaban of rivaroxaban/dabigatran etexilate) en de hele procedure zal herhaald worden. Patiënten zullen alleen voor de volgorde van de NOAC gerandomiseerd worden. Bloedafnames zullen verzameld worden op de onderzoeksafdeling op de volgende tijdstippen:

1) Na inname van rivaroxaban:

- Dag 0: T = 0, T = 3 uur na de eerste inname

- Dag 4 steady state: T = 0 (= dal), T = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 24 uur na inname van de 5de doses rivaroxaban.

2) Na inname van dabigatran etexilate:

- Dag 0: T = 0 (= blank), T = 3 hours following the first dose;

- Dag 4 steady state: T = 0 (=dal), T = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 uur na inname van de 9de doses dabigatran.

Op elke tijdpunt wordt er 12 mL bloed verzameld.:

Een EDTA buis zal afgenomen worden om de rivaroxaban en dabigatran concentraties te bepalen.

Twee citraatbuizen worden afgenomen voor de farmacodynamiek. In totaal wordt er 276 mL bloed afgenomen tijdens de gehele studie. Plasma wordt afgepipetteerd en bewaard in een -20°C vriezer. In uitzonderlijke gevallen als het patiënt niet goed uitkomt naar het ziekenhuis te komen zullen de bloedafnames bij patiënt thuis afgenomen worden (alleen dag 0 en de T 24 afnames).

De NOAC*s worden 5 dagen ingenomen zodat er een steady state level bereikt wordt. In gezonde vrijwilligers heeft rivaroxaban 35-45 uur en dabigatran 60-70 uur nodig om de steady state te bereiken. Gezien de theoretische afname van absorptie in deze patiënten als gevolg van de darmresectie en de afgenomen biologische beschikbaarheid van deze medicijnen is er gekozen voor 5 dagen inname.

De studie zal 14-30 dagen duren afhankelijk van de wash-out periode.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Inname van rivaroxaban en dabigatran etexilate. Rivaroxaban en dabigatran etexilate worden verkregen via de apotheek van het AMC. Batchnummers zullen worden genoteerd. Inname van de medicatie wordt aan het einde van de behandeling gecontroleerd door de pillen te tellen. Verder zal er een infuus geplaatst worden voor de bloedafnames.

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor de deelnemers bestaat uit

- 1) Dagelijkse inname van de medicatie (5+5 achtereenvolgende dagen)
- 2) Een baseline visite voor de randomisatie en 1 bezoek aan het ziekenhuis of bij de patiënt thuis met plaatsing van een perifeer infuus voor bloedafnames (x2)

Geschat wordt dat er 276 mL bloed afgenomen wordt per patiënt voor de hele studie. De risico*s gerelateerd aan de studie zijn hematoomvorming als gevolg van de infuusplaatsing en de kans op bloeding als gevolg van anticoagulantiegebruik.

De centraal veneuze lijn die gebruikt voor parenterale voeding zal niet gebruikt worden voor bloedafname.

In fase III studies bij patiënten met atriumfibrilleren was de kans op grote bloedingen in patiënten behandeld met dabigatran etexilate en rivaroxaban 2-4% per jaar. De kans op bloeding van 10 dagen behandeling is daarom erg klein. Als de absorptie bij totaal parentaal gevoede patiënten minder is dan bij niet parentaal gevoede individuen dan zal de kans op bloedingen bij de studiepopulatie nog kleiner zijn. Een infuus zal ingebracht worden voor bloedafname.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
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)

Inclusie criteria

- * Klinisch stabiele vrouwen en mannen (leeftijd tussen de 18 en 75 jaar)
- * Gewicht tussen 50 en 100 kg.
- * Langdurig gebruik van parenterale voeding (>3 maanden) als gevolg van een short bowel syndroom na chirurgische resectie en een short bowel korter dan 160 cm na het ligament van Treitz, ongeacht de aanwezigheid van het colon.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie criteria:

- matige/ernstige nierinsufficiëntie of matige/ernstige leverinsufficiëntie (klasse B of C van de Child-Pugh score),
- grote bloedingen gehad in de afgelopen 6 maanden
- gebruik van cytochroom P450 3A4 en/of P-gp-afhankelijke co-medicatie in de afgelopen 14 dagen
- chronische behandeling met antistolling voor acute trombose (<6 maanden) voor een aandoening welke een hoog risico op trombose geeft,
- chronische behandeling met fenprocoumon,
- chronische behandeling met non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), chronische behandeling met aspirine (>100 mg/dag), of dubbele plaatjesaggregatie therapie,
- deelname aan een andere experimentele studie in de afgelopen 30 dagen,
- zwangerschap,
- partiele of totale gastrectomie, en/of resectie van het duodenum,
- aanwezigheid van elke conditie beoordeeld door de onderzoeker waarbij deelname aan de studie schade aan de patient zou toe brengen, zoals een recente lijninfectie of sepsis, of een belangrijk gestoorde pre-existente stollingswaarden (zoals ernstige trombopenie of sterk verlengde plasmatische stolling [PT/APTT])

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	18-10-2013
Aantal proefpersonen:	6

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Pradaxa
Generieke naam:	dabigatran etexilate
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xarelto
Generieke naam:	rivaroxaban
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2013-000203-16-NL
CCMO	NL42865.018.13