

Huidige gebruik van anticoagulantia in cirrose: een prospectief studie

Gepubliceerd: 12-12-2016 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Primaire doel: Om het effect van het huidige gebruik en dosering van anticoagulantia bij patiënten met cirrose te beoordelen naar mate van effectiviteit, weergegeven door de inhibitie van ex vivo trombine generatie, vergeleken met patiënten zonder...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43138

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CURRENT studie

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

eind stadium leverfalen, leverfibrose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anticoagulantia, cirrose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deze studie zal het percentuele verschil in trombine generende vermogen van plasma voor en na start van anticoagulantia meten bij patiënten met cirrose vergeleken met patiënten zonder cirrose.

Secundaire uitkomstmaten

Overige uitkomstmaten die zullen worden beoordeeld zijn de incidentie van bloedingen en trombose tot 3 maanden na het initiële event dan wel opname.

Deze informatie zal worden verkregen uit de beschikbare medische status van de patiënt. indien aanwezig zullen ook gegevens over de resolutie van trombose tijdens of na therapie worden genoteerd. Eveneens informatie betreffende eerder tromboses of gebruik van anticoagulantia zal worden verzameld. Protrombine tijd, geactiveerde partiële tromboplastine tijd, factor II, I en Xa activiteit worden gemeten vanuit dezelfde bloedafnames waaruit de trombine generatie test worden verricht.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cirrose omhelst de irreversibele afbraak van het leverparenchym die in reactie op meerdere aandoeningen en ziekten plaatsvindt. Als gevolg van aanhoudende cel schade is leverfunctie verminderd. Eén van de centrale taken van de lever is om het evenwicht te bewaren in het hemostatische systeem door de aanmaak van eiwitten en factoren ten behoeve van de stolling. In het geval van chronische leverfalen, d.w.z. cirrose, treden er overduidelijke veranderingen op in dit

hemostatische systeem, wat tot een nieuw maar delicaat evenwicht leidt. Als een resultante van dit delicate evenwicht is er een verhoogde gevoeligheid voor bloedingen en trombotische complicaties, met een tweevoudige verhoging in relatieve risico voor veneuze trombo-embolieën in cirrose t.o.v. gematchte controles. Vena porta trombose in het bijzonder, heeft een gerapporteerde incidentie van tot 40% in de eind fase van cirrose.

Historisch gezien werden patiënten met levercirrose beschouwd als 'auto-antistolt' vanwege hun verhoogde INR en het verlaagde aantal bloedplaatjes. Grote epidemiologische studies hebben aangetoond dat patiënten met leverziekten niet beschermd zijn tegen trombotische complicaties, maar eerder een verhoogd risico hierop hebben. Veel artsen zijn toch nog steeds terughoudend met het gebruik van antistolling bij deze patiënten, vanwege een (vermeend) risico op bloeden, ondanks de toenemende bewijzen dat antistollingstherapie bij patiënten met levercirrose een gunstig veiligheidsprofiel heeft. Het gebrek aan richtlijnen die gericht zijn op de optimale anticoagulante behandeling in cirrose werkt de voorzichtigheid in voorschrijven in de hand.

Tot voor kort werden vitamine K antagonisten (VKA) als voorkeursbehandeling voor veneuze thrombo-embolieën bij patiënten zonder leverziekte geadviseerd. Sinds enkele jaren zijn de VKAs niet meer de eerste keus in de preventie van cerebrovasculaire events bij niet-valvulair boezemfibrilleren. Op dit moment zijn de directe orale anticoagulantia (DOAC) de aanbevolen behandeling voor deze specifieke indicaties voornamelijk als gevolg van de aanzienlijk lagere risico op intracraniele bloeding. Patiënten met een verminderde leverfunctie waren helaas uitgesloten van grote fase 2 en 3 studies waarin veiligheid en werkzaamheid van DOAC werden getest in vergelijking met traditionele antistollingstherapie.

Juiste dosering en monitoring van VKA wordt geregeld door middel van INR. Standaardbehandeling wordt aangepast aan de hand van een vastgestelde range die onduidelijk bij patiënten met levercirrose, als gevolg van de reeds verhoogde INR waarde. Het gebruik van LMWH is relatief veilig voor patiënten met levercirrose in de behandeling en preventie van portal veneuze trombose of veneuze trombo-embolieën. Echter de wijze van toediening, namelijk subcutane injecties tweemaal per dag, is vervelend en zou de compliantie bij langdurig gebruik kunnen aantasten.

Naast de INR zijn de traditionele stollingstesten, protrombine tijd (PT) en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) een slechte weerspiegeling van het ware hemostatische profiel van patiënten met levercirrose. Trombine generatie testen in aanwezigheid van thrombomoduline, die de echte balans van pro- en anticoagulatie factoren evalueert, biedt een betrouwbare meting te aanzien van de effecten van medicatie op hemostatische profiel van patiënten met levercirrose.

Er zijn nog weinig gegevens over het gebruik van alle (traditionele en DOAC) antistollingsmedicatie bij patiënten met levercirrose. Zij presenteren zich allemaal met verschillende voor- en nadelen, die de behandeling van trombose nog meer bemoeilijkt. In dit onderzoek wordt de werkzaamheid van huidige anticoagulatie therapie bij patiënten met cirrose beoordeeld door trombine

generatie proeven vóór en na toediening van een enkelvoudige dosis van het voorgeschreven geneesmiddel in vergelijking met gematchte gezonde controles.

Doel van het onderzoek

Primaire doel: Om het effect van het huidige gebruik en dosering van anticoagulantia bij patiënten met cirrose te beoordelen naar mate van effectiviteit, weergegeven door de inhibitie van ex vivo trombine generatie, vergeleken met patiënten zonder cirrose.

Onderzoeksopzet

Bij deze studie zullen we een case controlled design hanteren, waarbij alle patiënten worden onderworpen aan twee venapunties op twee verschillende tijden bij recent gestarte anticoagulantia in het kader van standaard behandeling. In de periode van twee jaar zullen we patiënten die voldoen aan onze inclusie criteria recruter en hun resultaten vergelijken met leeftijd, geslacht, therapie en klinische/poliklinische status gematchte controles. Bloedafnames worden voor en na start van anticoagulantia verricht (profylactisch of therapeutisch).

Inschatting van belasting en risico

Deze studie kan leiden tot essentiële informatie om optimale keuzes te maken betreffende het soort anticoagulantia en de dosis van het anticoagulans. Hiermee kunnen vergelijkende vervolg studies beter uitgevoerd worden. De interventie van deze studie betreft het verkrijgen van twee bloedafnames en het risico van deze handeling wordt als verwaarloosbaar geacht.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
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)

Patiënten:

- > 18 jaar
- Gediagnosticeerd met cirrose volgens een van de volgende criteria:
 - a. Fibroscan suggestief voor F4 fibrose
 - b. Histologie passend bij ernstige fibrose (Metavir F4)
 - c. Rapportage van arts
- Informed consent
- (Toekomstige) indicatie om anticoagulantia (profylactisch dan wel therapeutisch) te starten;Controles:
- > 18 jaar
- Informed consent
- Indicatie om anticoagulantia (profylactisch dan wel therapeutisch) te starten

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten:

- Maligniteit;Controles:
- Maligniteit
- Auto-immuunziekten
- Documentatie van aangeboren stollingsziekten

- Cirrose

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-12-2016
Aantal proefpersonen:	300
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	NL57834.042.16