

Perioperatieve management van patiënten die een directe orale anticoagulantia (Dabigatran, Rivaroxaban of Apixaban) innemen én een electieve ingreep of medische procedure ondergaan: een prospectieve cohortstudie

Gepubliceerd: 28-02-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Aantonen dat een gestandaardiseerd echter patiëntengericht protocol voor peri-operatieve management van elke DOAC veilig is met aanvaardbare lage aantallen van peri-operatieve majeure bloedingen en arteriële trombo-embolische events . Secundaire...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44377

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PAUSE studie

Aandoening

- Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
- Therapeutische verrichtingen en ondersteunende zorg NEG

Synoniemen aandoening

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Canadian Institutes for Health Research (CIHR) and Heart and Stroke Foundation of Canada (HSF)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Anticoagulantia, Chirurgie, DOAC's, Perioperatief

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Majeure bloeding volgens de volgende criteria:

- fataal of symptomatisch en retroperitoneaal, intracraniaal, intraspinaal, intraoculair, pericardiaal, intramusculair met compartementsyndroom of intra-articulair
- non chirurgische bloeding, daling van Hb met 1.24mmol/l of bloeding leidende tot transfusie met 2 of meer packed cells binnen 24 uur na bloeding
- chirurgische bloeding die onverwacht is en zodanig groot om hemodynamische instabiliteit te veroorzaken (daling van hemoglobine met ≥ 20 g/L (1.24 mmol/L) of leidende tot transfusie met 1-2 units packed cells binnen 24u bloeding.
- chirurgische bloeding die leidt tot interventie (bv re-operatie) of die één van volgende als kenmerk heeft: i) tussenkomst in mobilisatie, ii) leidt tot verlate wondheling of iii) leidt tot diepe wond infectie

2. Atrial trombo-embolisch event, houdt het volgende in:

- Ischemisch CVA: enige nieuwe focale neurologische uitval dat > 24u persisteert of enige nieuwe focale neurologische uitval van eender welke duur die gebeurt met bewijs van acuut infarct op CT of MRI van het brein.
- Systemische embolie: symptomatische embolie naar bovenste of onderste extremiteit, abdominaal orgaan, bevestigd middel beeldvorming of intra-operatief
- TIA (transient ischemic attack): symptomatisch focale neurologische uitval (typisch durende < 1 uur, zonder bewijs of acuut infarct op CT of MRI van het brein.

Secundaire uitkomstmaten

1. Mineure bloeding (beoordeling door toepassen klinische data en beoordeling door chirurg). Minor bleeding wordt verdeeld in 2 verschillende categorieën zoals voorgesteld door de Subcommittee on Control of Anticoagulation.

- Clinically relevant non major bleeding (CRNMB); bloeding die niet voldoet aan de criteria voor major bloeding dewelke een medische beoordeling vereist (bv ongepland bezoek bij de specialist, of bezoek aan de spoedeisende hulp of/en andere behandeling of interventie.

- Minor bleeding: bloeding die niet voldoet aan de criteria voor major bloeding of CRNMB

2. Overlijden als gevolg welke oorzaak oorzaak dan ook.

3. VTE (DVT, PE geobjectiveerd door beeldvorming)

4. Acut coronair syndroom: symptomatische myocardiale ischemie, gedefinieerd door pre-gespecificeerde klinische en objectieve ECG- en/of troponine-gerelateerde criteria.

NB patiënte die 1 van bovenstaande klinische uitkomstmaten ontwikkelen, zullen volgens de standaard zorg behandeld worden.

5. Laboratorium gebaseerde uitkomstmaten

- DOAC waarden in het plasma door dilute TT en anti-Xa assays, uitgedrukt in ng/mL
- INR, PT, aPPT en TT zullen worden bepaald door gebruik van singel standaard assay per test

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De DOAC's (abigatran, rivaroxaban, apixaban) worden heden gebruikt ter preventie van ischemisch CVA bij patiënten met atriumfibrilleren en ter preventie en behandeling van veneuze trombo-embolische events. Deze directe orale anticoagulantia kennen de voorkeur ten opzichte van de vitamine K antagonistien omdat deze kunnen gegeven worden in vaste doseringen die geen routine monitoring nodig hebben en tevens ook minder interacties met andere medicijnen kennen. In het algemeen is er een groot enthousiasme voor het gebruik voor deze middelen, echter moet er rekening mee gehouden worden dat nog niet alle zaken helder zijn, bijvoorbeeld de potentie van verkeerd gebruik in perioperatieve setting. DOAC's hebben 2 eigenschappen die de patiënt nadelig kan beïnvloeden indien ze niet voorzichtig op patiëntgerichte wijze toegepast worden.

1) DOAC's zijn tot op zekere hoogte afhankelijk van renale klaring, dus timing van het onderbreken van de DOAC therapie in pre-operatieve setting zou aangepast moeten zijn op basis van de nierfunctie om te verzekeren dat het antistollend effect tijdens chirurgische interventie minimaal is (om bloedingen

te voorkomen).

2) Alle DOACs hebben een snel piekend antistollend effect (1-3 uur) wat betekent dat het post-operatief hervatten aangepast moet worden, en indien noodzakelijk, verlaat moet worden afhankelijk van de interventie-gerelateerde bloedingsrisico, om zo ook weer de kans op bloedingen te minimaliseren.

Het primaire klinische probleem is dat we heden niet weten hoe we op een veilige manier patiënten met DOAC gebruik moeten benaderen wanneer ze een electieve procedure zullen ondergaan. Data ontbreken om de beste richtlijnen voor de klinische praktijk op te stellen. Heden wordt in de kliniek gevaren op expert opinion. Een gerelateerd secundair klinisch probleem is hoe - in perioperatieve setting na DOAC onderbreking- de uitkomsten van de alledaagse en gespecialiseerde stollingstesten in het plasma te interpreteren.

Waarschijnlijk zal bovenstaand klinisch probleem in de komende jaren toenemen qua voorkomen/belang gezien DOAC gebruik bij atriumfibrilleren stijgt. Tevens zal de prevalentie van AF stijgen en in deze populatie zullen interventies/procedures vaker noodzakelijk zijn.

Doel van het onderzoek

Aantonen dat een gestandaardiseerd echter patiëntengericht protocol voor peri-operatieve management van elke DOAC veilig is met aanvaardbare lage aantallen van peri-operatieve majeure bloedingen en arteriële trombo-embolische events . Secundaire doel is om te bepalen wat het effect is van de pre-operatieve "DOAC-onderbreking protocol" op de plasmawaarden van de "alledaagse" stollingstesten en dus hoe deze waarden het best geïnterpreteerd kunnen worden.

Onderzoeksopzet

Prospectieve cohort studie met 3 parallel cohorten voor elke DOAC. Een cohort studie is adequaat voor herbeoordeling van veiligheid van een klinisch beleid waarvan wordt verwacht dat het geassocieerd is met een laag voorkomen van nadelige uitkomstmaten. Er wordt geen controlegroep gebruikt. Er is gekozen voor geen randomisatie gezien volledig stoppen met DOAC's geen optie is en vraagt om een experimentele arm.

Inschatting van belasting en risico

- Risico's van de extra venapunctie zijn minimaal; blauwe plek of ontsteking van de aangeprikte ader, deze risico's/complicaties zijn van minimale aard en kunnen makkelijk verholpen worden zonder verlenging van opnameduur.
- Wekelijkse evaluatie primaire en/of secundaire uitkomstmaten via telefonisch contact met de onderzoeker waarbij aan de patiënt wordt gevraagd een dagboekje

bij te houden voor het verzamelen/noteren van de klachten.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9, F4-152
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9, F4-152
Amsterdam 1105AZ
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)

- leeftijd > 18 jaar
- gebruik van NOAC (dabigatran, rivaroxaban of apixaban) met als indicatie: atriumfibrilleren
- in staat zijn tot zich houden aan het onderbrekingsprotocol

- patiënt krijgt eender welke electieve chirurgische ingreep, danwel interventie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Kreatinineklaring < 30ml/min bij dabigatran- en rivaroxaban patiënten. < 25ml/min voor apixaban patiënten
- Cognitieve stoornis of psychiatrische ziekte die follow up data verzamelingen in de weg staat
- Onmogelijkheid of onwil om informed consent te verlenen
- Voorafgaande deelname aan deze studie, waarbij operatieve ingreep/procedure ondergaan

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 28-05-2018

Aantal proefpersonen: 20

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-02-2018

Soort: Eerste indiening

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
ClinicalTrials.gov	NCT02228798
CCMO	NL62718.018.17