

Veiligheid en verdraagzaamheid van de combinatie simvastatine + rifaximine bij patiënten met gedecompenseerde cirrose - een multicenter, dubbel blind, placebo gecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek.

Gepubliceerd: 11-04-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het belangrijkste doel van deze studie is om te onderzoeken of de combinatie van twee verschillende medicijnen, simvastatine en rifaximine, veilig is bij de behandeling van patiënten met gedecompenseerde cirrose. Een ander doel is te kijken of deze...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45574

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LIVERHOPE_SAFETY

Aandoening

- Overige aandoening
- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

gedecompenseerde cirrose, vergevorderde cirrose met functieverlies

Aandoening

Cirrose

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: IDIBAPS (Institut d' Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer)

Overige ondersteuning: Gefinancierd wordt door de Europese Commissie op grond van het Horizon 20/20-programma. Het onderzoek wordt gesponsord door het Institut d'Investigacions Biomediques August Pi-Sunyer (IDIBAPS);Barcelona;Spanje.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gedecompenseerde cirrose, LIVERHOPE, Rifaximine, Simvastatine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering van de uitgangswaarde in transaminasen, alkalische fosfatase en creatine kinase tijdens de behandelingsperiode, aan de behandeling gerelateerde toxiciteit te evalueren.

Secundaire uitkomstmaten

1. Mate van spiertoxiciteit gedefinieerd met de statine-geassocieerde myopathie vragenlijst.

2. Om hormoonspiegels te evalueren: plasma renine concentratie, serum aldosteron, plasma noradrenaline en plasma copeptin:

3. Evalueren van systemische ontstekingsreactie door metingen in een grote reeks van plasma cytokine niveaus: VCAM-1, VEGF-A, fractalkine,

MIP-1 α , Eotaxine, IP-10, RANTES, GM-CSF, IL-1 β , IL-2, ICAM-1, MCP-1, L-6 en IL-8, en een geoxideerde vorm van albumine, humaan

nonmercaptalbumin-2 (HNA2) gedurende de behandelingsperiode.

4. Evalueren van plasma biomarkers (FABP4, CD-163) en urine biomarkers (NGAL,

IL-18, MCP-1, osteopontine en albumine) tijdens de behandelingsperiode.

5. Evalueren van bloedspiegels van bacterieel DNA of bacteriële producten tijdens de behandelingsperiode.

6. Evalueren genetische polymorfismen van statines membraan transporter OATPB1 bij patiënten die de behandeling gerelateerde toxiciteit hebben ontwikkeld.

7. Evaluatie van de behandeling gerelateerde ernstige bijwerkingen tijdens de behandeling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cirrose vormt het laatste stadium van leverziektes en er bestaat op dit moment geen effectieve behandeling; een levertransplantatie is de enige remedie voor geselecteerde patiënten. Omdat het aantal donororganen voor levertransplantatie beperkt is en strikte transplantatiecriteria worden gehanteerd, bestaat de huidige bestrijding van cirrose uit het behandelen van de complicaties. Er bestaat echter geen effectieve behandeling die de ziekte zelf voorkomt of geneest.

Het belangrijkste doel van deze studie is om te onderzoeken of de combinatie van twee verschillende medicijnen, simvastatine en rifaximine, veilig is bij de behandeling van patiënten met gedecompenseerde cirrose. Een ander doel is te kijken of deze combinatie zorgt voor een verbetering van ontstekingsmarkers bij patiënten met cirrose en voor een verbetering van analytische parameters van progressie van leverziekte.

Doel van het onderzoek

Het belangrijkste doel van deze studie is om te onderzoeken of de combinatie van twee verschillende medicijnen, simvastatine en rifaximine, veilig is bij de behandeling van patiënten met gedecompenseerde cirrose. Een ander doel is te kijken of deze combinatie zorgt voor een verbetering van ontstekingsmarkers bij patiënten met cirrose en voor een verbetering van

analytische parameters van progressie van leverziekte.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 2, multicentrum, dubbelblind, placebo-gecontroleerde studie naar de veiligheid en verdraagbaarheid van orale toediening van simvastatine plus rifaximine bij patiënten met gedecompenseerde cirrose evalueren.

Drie cohorten van 15 patiënten met gedecompenseerde cirrose worden gerandomiseerd naar:

- 1) simvastatine 20 mg/dag en rifaximine 400 mg/iedere 8uur
- 2) simvastatine 40 mg/dag en rifaximine 400 mg/iedere 8uur
- 3) Placebo simvastatine en placebo rifaximine

Patiënten zullen worden behandeld gedurende 12 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Combinatie van twee verschillende medicijnen, simvastatine (20mg, 40mg of placebo) en rifaximine (400mg of placebo), bij de behandeling van patiënten met gedecompenseerde cirrose.

Inschatting van belasting en risico

Rifaximine is een antibioticum dat is goedgekeurd voor het voorkomen van terugkerende hepatische encefalopathie bij patiënten met cirrose. Het medicijn wordt veel gebruikt bij patiënten met cirrose en een leverfunctiestoornis en heeft een zeer goed veiligheidsprofiel. Omdat het medicijn nauwelijks wordt opgenomen in de grote bloedsomloop, heeft het geen significante wisselwerkingen met andere medicijnen of mogelijke toxiciteit. In bepaalde klinische studies wordt het chronisch gebruik van rifaximine bij patiënten geassocieerd met een licht verhoogd risico op het ontwikkelen van een bepaald type ontsteking in het maag-darmkanaal (genaamd colitis door *Clostridium difficile*), maar klinische studies bevestigen dit niet. Een behandeling met rifaximine kan bijwerkingen in het maag-darmkanaal of bepaalde zeldzame allergische reacties veroorzaken. De bijwerkingen zijn echter vaak mild en ernstige bijwerkingen zijn uitzonderlijk.

Simvastatine wordt onder de algemene bevolking veel gebruikt als medicijn voor de behandeling van een te hoog cholesterolgehalte en het voorkomen van hart- en vaatziekten. Simvastatine is een veilig medicijn, aangezien meldingen van bijwerkingen met betrekking tot het gebruik ervan zeldzaam zijn en het medicijn over het algemeen goed getolereerd wordt. Er zijn twee potentiële risico's met betrekking tot het gebruik ervan: één daarvan is het risico op bijwerkingen met betrekking tot de spieren: deze bijwerkingen bestaan over het algemeen uit spierpijn, maar in zeer zeldzame gevallen kunnen deze bijwerkingen verergeren

en leiden tot spier necrose (rhabdomyolyse) en een nierfunctiestoornis. Het tweede potentiële risico waar uitgebreid onderzoek naar is gedaan is het risico op levertoxiciteit: statines kunnen een kortstondige verhoging van leverenzymen veroorzaken, maar deze verhoging is gering en van voorbijgaande aard en wordt niet in verband gebracht met een leverfunctiestoornis. Er zijn echter enkele zeer zeldzame gevallen bekend van ernstige levertoxiciteit.

Het afnemen van bloed kan gepaard gaan met ongemak en kan een tijdelijke blauwe plek veroorzaken. Er zal alles aan worden gedaan om dit tot een minimum te beperken.

Contactpersonen

Publiek

IDIBAPS (Institut d' Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer)

Rosello 149-153
Barcelona 08036
ES

Wetenschappelijk

IDIBAPS (Institut d' Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer)

Rosello 149-153
Barcelona 08036
ES

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)

1. Leeftijd ≥ 18 years
2. Cirrose gedefinieerd door standaard klinische criteria en echografische bevindingen en/of histologie. Cirrose van elke etiologie kan worden geïncludeerd. Patiënten met cirrose van auto-immune etiologie op behandeling met corticosteroïden moeten op een stabiele dosis corticosteroïden staan voor de periode van ≥ 3 maanden voor inclusie.
3. Child Pugh B/C-patiënten (7-12 punten).
4. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve urine zwangerschapstest hebben vóór inclusie en akkoord gaan met zeer effectieve anticonceptie (gecombineerde orale pil, injecteerbare of geïmplantéerd voorbehoedsmiddel, spiraaltje / intra-hormoon afgevend systeem) gedurende de studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten behandeld met statines of rifaximine tot een maand voor inclusie.
2. Patiënten op de wachtlijst voor een levertransplantatie.
3. Patiënten met acuut-op-chronisch leverfalen (ACLF) volgens de Moreau et al criteria.
4. Serum creatinine ≥ 2 mg / dL.
5. Serum bilirubine > 5 mg / dL.
6. INR ≥ 2.5 .
7. Patiënten met CK verhoging van 50% of meer boven ULN bij studie.
8. Bacteriële infectie binnen 15 dagen voor inclusie.
9. Gastrointestinale bloeding binnen 15 dagen voor inclusie.
10. Huidige openlijke hepatische encefalopathie, gedefinieerd als graad II-IV hepatische encefalopathie.
11. HIV infectie.
12. Hepatocellulair carcinoom buiten de Milaan criteria gedefinieerd als één knobbel ≤ 5 cm of maximaal 3 nodules met none > 3 cm.
13. Patiënten die antivirale therapie voor HCV of degenen die het in de afgelopen 6 maanden heeft ontvangen.
14. Patiënten met een voorgeschiedenis van myopathie.
15. Patiënten die de behandeling met krachtige remmers van CYP3A4-enzym
16. Patiënten die de behandeling met geneesmiddelen met mogelijke interacties met simvastatine
17. Patiënten met een voorgeschiedenis van significante extrahepatische ziekte met een verminderde korte-termijn prognose, met inbegrip van congestief hartfalen New York Heart Association Graad III / IV, COPD GOLD > 2 , chronische nierziekte met serum creatinine > 2 mg/dL of onder renale substitutietherapie.
18. Patiënten met extrahepatische maligniteiten waaronder vaste tumoren en hematologische aandoeningen.

19. Patiënten met een voorgeschiedenis van of een verhoogd risico op intestinale obstructie.
20. Zwangerschap of borstvoeding gevend.
21. Patiënten geïncludeerd in klinisch onderzoek binnen 1 maand voor inclusie.
22. Patiënten met een actieve alcoholconsumptie van meer dan 3 eenheden per dag.
23. Patiënten met psychische ongeschiktheid, taalbarrière, slechte sociale ondersteuning of een andere reden door de onderzoeker zich verzetten tegen een goed begrip, samenwerking of de naleving in de studie beschouwd.
24. Ernstige alcoholische hepatitis waarvoor corticosteroïden (Maddrey's Discriminant functie ≥ 32 en/of ABIC score > 6.7).
25. Geen geïnformeerde toestemming gegeven.
26. Patiënten met contra-indicaties voor statines of rifaximine.
27. Bekende overgevoeligheid voor rifaxamin (of rifamycine derivaten) of simvastatine.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-10-2017
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Rifaximine
Generieke naam:	Rifaximine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-08-2017
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	EUCTR2016-004499-23-NL
CCMO	NL61020.018.17

Resultaten

Einddatum onderzoek: 20-02-2018

Totaal aantal deelnemers: 3

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries