

De ex-vivo potentie van Edoxaban bij patiënten met cirrose

Gepubliceerd: 20-07-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

Primaire doel: Het beoordelen van de ex-vivo anticoagulante potentie van Edoxaban bij patiënten met Child Pugh A/B cirrhosis, door het meten van de percentuele veranderingen van de ex-vivo trombine generatie van baseline in vergelijking met steady...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45987

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

POET studie

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

eind stadium leverfalen, Fibrose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Daiichi Pharmaceutical

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cirrose, DOAC, Edoxaban, Trombose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deze studie zal het percentuele verschil in trombine genererende vermogen van plasma van baseline versus plasma tijdens steady state meten bij patienten met cirrose vergeleken met gezonde controles. Het primaire eindpunt van de studie is het verschil van de anticoagulante potentie (uitgedrukt als percentuele afname in trombine generatie) van Edoxaban bij patienten met cirrose vergeleken met gezonde controles.

Secundaire uitkomstmaten

Dit onderzoek zal ook kijken naar het eventueel optreden van bijwerkingen en de plasma concentraties van Edoxaban vergeleken met een anti-Xa assay welke gecallibreerd is voor Edoxaban).

De bijwerkingen zullen worden ingedeeld in verschillende categorieën:

overlijden, grote bloedingen, matige bloedingen en milde bloedingen. Grote bloedingen worden gedefinieerd als een bloeding op een kritieke plek, een bloeding die leidt tot een verlies van 2g/dl hemoglobine of wanneer deze meer dan twee transfusies behoeftig is. Matige bloedingen voldoen niet aan de criteria van grote bloedingen maar behoren wel een interventie of een transfusie. Milde bijwerkingen behoeven geen interventie en de studiemedicatie hoeft hiervoor niet gestaakt te worden.

Andere eindpunten van de studie zijn: protrombine tijd, activated partial

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In de lever worden veel eiwitten aangemaakt die betrokken zijn bij de hemostase. Het gevolg hiervan is dat patiënten met een vergevorderde leverziekte (cirrose) verscheidene en complexe veranderingen ondervinden in hun hemostatische systeem. Recente inzichten in de consequenties van deze hemostatische veranderingen bij patiënten met cirrose gaven aan dat er sprake is van een nieuwe maar fragiele balans in het hemostatische systeem met risico's voor bloedingen en trombose. Preventie en behandeling van trombotische events zijn in het bijzonder uitdagend door veelal een al bestaande verlenging van de international normalized ratio (INR) en aanzienlijk verlaagde hoeveelheden van antitrombine, wat correcte dosering en het monitoren van respectievelijk vitamine K antagonist en heparines bemoeilijkt. Er is weinig klinische ervaring met de nieuwe generatie directe orale anticoagulantia (DOAC) bij patiënten met cirrose, aangezien zij waren geëxcludeerd bij de trials met DOACs. Desondanks hebben DOACs verschillende mogelijke voordelen ten opzichte van de andere anticoagulantia, zoals de orale toedieningsroute, de afwezigheid van de noodzaak tot monitoren van de medicatie met laboratoriumtesten en een grotere therapeutische breedte. Dit alles heeft geleid tot een toenemende interesse vanuit de hepatologie in DOACs. Momenteel zijn er vier DOACs geregistreerd in Europa ter behandeling en preventie van veneuze trombo-embolieën en de preventie van cerebrovasculaire accidenten bij patiënten met atriumfibrilleren zonder kleplijden. Van Edoxaban is aangetoond dat dit niet inferieur is in vergelijking met warfarine in de preventie van CVE bij atriumfibrilleren en bij symptomatische trombo-embolieën. Daarnaast heeft Edoxaban een gunstiger bijwerkingenprofiel met maar 2.75% incidentie van grote bloedingen versus 3.43% in vergelijking met Warfarine.

Geen van de DOACs zijn officieel geregistreerd voor de behandeling van trombose bij cirrose. Echter deze patiënten categorie wordt ook niet als contra-indicatie gewaarmerkt voor deze medicatie. Er is een groeiend aantal patiënten dat wordt behandeld met deze nieuwe medicatie zonder dat er klinische data beschikbaar is over de veiligheid en de effectiviteit. Intagliata en anderen presenteerden een retrospectief cohort waarbij 20 patiënten met cirrose succesvol waren behandeld met factor Xa inhibitoren. Het aantal gerapporteerde bloedingscomplicaties was vergelijkbaar tussen de patiënten met DOACs en de traditionele anticoagulantia. Een aantal case-reports en een rapport van de Vascular Liver Disease group (een Europees consortium over vasculaire leverziekten) onderschrijven de bevindingen van Intagliata.

De fabrikanten van sommige factor Xa inhibitoren adviseren bedachtzaam gebruik.

De klaring van Edoxaban gaat voornamelijk via de nieren (50%). Het resterende deel van het medicijn wordt via hepato/biliaire excretie geklaard met nog een klein deel (<4%) via CYP450 metabolisatie. Het voornaamste bezwaar hierbij is de mogelijk hogere plasma concentraties van het anticoagulant door accumulatie van het medicijn wat de kans op bloedingscomplicaties weer verhoogd. Bij een kleine groep patiënten met Child Pugh A en B cirrose werd een gift Edoxaban 15 mg toegediend. De farmacokinetiek en farmacodynamiek van Edoxaban werd vergeleken met een cohort van gemachte gezonde controles. De blootstelling aan Edoxaban was hetzelfde bij de patiënten met Child Pugh B cirrose als bij de gemachte gezonde controles.

Naast de bezwaren van mogelijk medicatie stapeling, laten in vitro studies zien (door ons laboratorium verricht) dat er een aanzienlijk ander anticoagulant effect is van zowel de traditionele anticoagulantia als ook de DOACs bij patiënten met cirrose. In het algemeen rapporteren farmacokinetische studies plasma concentraties van anticoagulantia, of zij meten een indirecte plasma concentratie van het medicijn (zoals de anti-XA assay) in combinatie met routine diagnostische stollingstesten zoals de protrombine tijd (PT) en de geactiveerde partiële tromboplastine tijd (APTT). Geen van deze testen meet de werkelijk mate van het anticoagulante effect. Routine diagnostische stollingstesten falen in zijn algemeenheid om de hemostatische capaciteit van een bloed sample te meten, omdat deze testen allen sensitief zijn voor plasma niveaus van procoagulante eiwitten. Dit is een bezwaar bij patiënten met lever ziekten waarbij er complexe veranderingen in zowel de pro*als de anticoagulante route. De uitslagen van routine diagnostische testen van de hemostase zijn hierom lang verkeerd geïnterpreteerd. Wij en anderen gebruiken de trombine generatie test, een research modaliteit ontwikkeld in Nederland, welke nu gedistribueerd wordt door grote diagnostische hemostatische firma*s, om het hemostatische profiel van de patiënt met cirrose beter te kunnen beoordelen. De trombine generatie test heeft vele voordelen ten opzichte van de PT en APTT, de voornaamste reden voor ons om deze test te gebruiken is omdat deze een accurate weergave geeft van de balans tussen pro- en anticoagulante factoren. Een nadeel van de trombine generatie test is dat deze lastig is en hierom nog niet klaar voor klinische gebruik. Daarbij heeft de test een grote variatie tussen laboratoria, echter is de variatie binnen een laboratorium weer uitstekend, zo ook in onze ervaring.

Trombine generatie testen zijn gebruikt om een schatting te geven van de effectiviteit van strategieën om DOACs te couperen. Het heeft aangetoond dat het ex vivo anticoagulante effect van Rivaroxaban en Dabigatran gemeten door trombine generatie testen werd gecoupeerd door protrombine complex concentraat of recombinant factor VIIa.

Wij en anderen hebben laten zien dat trombine generatie bij patiënten met cirrose gelijk of zelfs beter is dan in gezonde controles, wat scherp in contrast staat met de resultaten van de PT en APTT testen welke verlengde zijn in patiënten. Resultaten van de trombine generatie testen hebben een groot onderdeel uitgemaakt van de verandering in de wijze van aanpak van hemostatische problemen bij patiënten met leverziekten en hebben geleid tot de realisatie tot de realisatie dat veel patiënten met cirrose anticoagulante

therapie nodig hebben ondanks het feit dat de PT/APTT suggereren dat de patiënten *auto-antistold* zijn.

Het toenemende gebruik van anticoagulantia bij patiënten met leverziekten heeft geleid tot onopgeloste klinische vragen voor het optimale gebruik van deze medicijnen bij deze patiënten. Alhoewel patiënten met cirrose een intacte trombine generatie lijken te hebben is hun hemostatische systeem wel degelijk anders, wat mogelijk invloed heeft op de functionaliteit van pro- en anticoagulante medicijnen. Met het gebruik van trombine generatie testen is het aangetoond dat laag moleculair gewichtsheparinen meer potent zijn in plasma van patiënten met cirrose vergeleken met gezonde controles. Hierop volgend hebben wij een systematische in vitro analyse verricht naar de potentiële potentie veranderingen in patiënten met cirrose door alle klinisch gebruikte anticoagulantia. Wij hebben aangetoond dat sommige anticoagulantia, wanneer deze in vitro aan het plasma werden toegevoegd, een versterkte en sommige een verminderde anticoagulante werking bij cirrose vergeleken met controles. Hierbij viel op dat de Xa remmende DOACs een verminderde anticoagulante werking hadden terwijl de IIa gerichte DOACs een versterkte werking lieten zien. Mochten deze verschillen in potentie nou klinisch relevant zijn, zouden dosis aanpassingen voor patiënten met cirrose benodigd zijn. Voordat er studies verricht kunnen worden waarbij er, met al dan een dosis aanpassing, naar klinische uitkomsten gekeken wordt is het van belang eerst te beoordelen of de verschillen die in vitro zijn gevonden ook aanwezig zijn als de medicatie daadwerkelijk aan de patiënt wordt toegediend. Het is ook van belang om te beseffen dat onze in vitro studie geen rekening hield met eventuele veranderde klaring en metabolisatie van de medicijnen bij patiënten met cirrose. Met deze studie willen wij de klinische informatie aanleveren over de ex-vivo potentie van Edoxaban door trombine generatie testen voor en na de gift van de medicatie bij patiënten met cirrose te vergelijken met gezonde gematchte controles. De potentie van Edoxaban zal worden geschat door het berekenen van de percentuele afname in trombine generatie na inname van medicatie.

Doel van het onderzoek

Primaire doel: Het beoordelen van de ex-vivo anticoagulante potentie van Edoxaban bij patiënten met Child Pugh A/B cirrhosis, door het meten van de percentuele veranderingen van de ex-vivo trombine generatie van baseline in vergelijking met steady state. Deze resultaten zullen worden vergeleken met dezelfde metingen bij gezonde personen.

Secondaire doel: Het secundaire onderzoeksdoel van de studie is om te de veiligheid van Edoxaban bij patiënten met cirrose in termen van bijwerkingen te beoordelen.

Onderzoeksopzet

Deze studie zal een case controlled interventie design hanteren waarbij

patiënten met cirrose dagelijks 60 mg Edoxaban krijgen gedurende een week. Meerdere bloedmonsters zullen worden afgenomen om inzicht te krijgen in de farmacodynamiek van Edoxaban en om de veiligheid en de potentie van het medicijn te kunnen beoordelen.

Er zullen zestien patiënten met milde tot matige cirrose (Child Pugh A of B) worden geïncludeerd. De resultaten van deze groep worden vergeleken met zestien gematchte gezonde controles. Bloedmonsters worden afgenomen voor de eerste gift en 2 uur na de eerste, derde en zevende gift. Patiënten met cirrose zullen de interventie ondergaan als zij zijn opgenomen voor de screening voor eventuele levertransplantatie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Gezien HIV-positiviteit een exclusie criterium is zal er voorafgaand aan deelname zal getest worden op HIV. Overzicht van geplande interventies (deze zullen worden verricht wanneer de patiënten zijn opgenomen voor screening voor levertransplantatie): 1. Orale toediening van Edoxaban 60 mg eenmaal daags voor in totaal 7 dagen 2. Dagelijkse beoordeling van de vitale parameters 3. Grondig lichamelijk onderzoek voorafgaand aan de eerste gift Edoxaban en op dag 3 en dag 7. 4. Venapunctie (18 ml, met sodium citraat als anticoagulans) zullen worden verricht op vaste tijdstippen: a. 30 minuten voor de eerste gift van Edoxaban b. 120 minuten na de eerste gift c. 120 minuten na de derde gift d. 120 minuten na de zevende gift Het is mogelijk dat deelnemers gepland worden voor een screening voor levertransplantatie. In dit geval kan de studie plaatsvinden tijdens de opname. indien dit niet het geval is kunnen deelnemers poliklinisch aan de studie deelnemen. De controles ten behoeve van het onderzoek vinden deels in het ziekenhuis plaats en deels thuis. Overzicht van de locatie, duur en inhoud van de geplande controles: > Controle 1 in het UMCG; duur 2.5 uur 2x bloedafname (voor en na inname 1e tablet) Lichamelijk onderzoek Inname 1e tablet > Controle 2 bij deelnemer thuis op de 3e studiedag; duur +/- 20 minuten Lichamelijk onderzoek Meten vitale parameters Eenmaal bloedafname > Controle 3 bij deelnemer thuis op 7e studiedag ; duur +/- 20 minuten Lichamelijk onderzoek Meten vitale parameters Eenmaal bloedafname Indien mogelijk zullen wij de eerste controle combineren met een poliklinische afspraak.

Inschatting van belasting en risico

Door de fragiele hemostatische balans bij patiënten met cirrose zal een trombotisch event vaker optreden dan bij de algemene populatie. Momenteel is er voldoende ervaring met VKA's en LMWH als anticoagulante therapie voor trombose bij cirrose.

Helaas moeten VKA's gemonitord worden en hebben de LMWH een onprettige toedieningswijze. DOACs kunnen eenmaal per dag oraal worden toegediend en zonder de noodzaak van routine controle voor een gewenste dosering. In de algemene populatie is er voor DOACs aangetoond dat het bijwerkingenprofiel vergelijkbaar is en in sommige gevallen zelfs gunstiger dan bij de VKA's. De eerste in vitro studies bij patiënten met cirrose lieten geen verschil in farmacodynamiek zien tussen gezonde controles en patiënten met cirrose. Daarbij

is de klaring voornamelijk renaal zodat een hogere steady state van het medicijn niet in de lijn der verwachting ligt. Hierom menen wij dat het mogelijke risico van de behandeling minder zwaar weegt dan de bijdrage van het onderzoek naar de potentie van DOACs bij patiënte met cirrose. Onze studie populatie zal wellicht in de toekomst belang hebben bij de resultaten van deze studie.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
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 boven de 18 jr
- Child Pugh A en B cirrose
- Informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Maligniteiten
- Nierfalen welke interventie met medicatie dan wel dialyse behoeft
- Gewicht onder 60 kg
- Actieve infectie
- Gebruik van anticoagulantia in de afgelopen 10 dagen
- Gebruik van cyclosporine, dronedarone, erythromycine of ketoconazol
- Documentatie van aangeboren stollingsstoornissen
- Voorgeschiedenis van leverziekten (controles)
- Voorgeschiedenis van trombose
- Recente virale infectie (minder dan 2 weken voorafgaand aan de studie)
- Recente (varices) bloeding of bekende varices graad 2-3/3
- Zwangerschap
- HIV-besmetting

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 16-12-2016
Aantal proefpersonen: 16
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-07-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-11-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-03-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-09-2017
Soort: Amendement
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
EudraCT	EUCTR2016-000294-21-NL
CCMO	NL56975.042.16