

Behandeling van vena porta, vena mesenterica en vena splenica trombose met rivaroxaban. Een pilot, prospectieve studie.

Gepubliceerd: 13-06-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

De farmacokinetische en farmacodynamische karakteristieken van rivaroxaban maken deze drug een ideaal alternatieve therapeutische strategie voor behandeling van SVT. Dankzij de orale toedieningswijze, de korte halfwaardtijd, de hoge biologische...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Embolieën en trombose
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48974

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RIVASVT100 Trial

Aandoening

- Embolieën en trombose

Synoniemen aandoening

abdominale venentrombose, Splanchnische trombose, trombose van de buikvaten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Università degli Studi dell'Insubria

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: effectiviteit, rivaroxaban, Splanchnische trombose, veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- major bleeding events gedurende de 3 maanden behandeling + tot 2 dagen nadat de behandeling is gestaakt

Secundaire uitkomstmaten

- mortaliteit (overall en SVT gerelateerd)

- klinisch relevante non-major bleeding events gedurende de 3 maanden behandeling + tot 2 dagen nadat de behandeling is gestaakt

- detectie van alanine aminotransferase waarden van 3 x hoger dan de bovesnte grens van de normaal waarde gedurende follow up

- doorgankelijkheid van de trunk van de vena porta en minstens 1 van de hoofdtakken links of rechts. Doorgankelijkheid van de superior en inferior mesenterica bemem em van de vena lienalis. Gedefinieerd als normale verschijning van een eerder geobstrueerd segment.

- recidief SVT, gedefinieerd als trombus uitbreiding of event in een eerder doorgankelijk segment

- symptomatische VTE op andere locaties (gediagnosticeerd door gepaste beeldvormende technieken)

- mesenterisch infarct (op basis van pathologie)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Splanchnische veneuze trombose (SVT) is wat locatie betreft een ongewoonlijke manifestatie van veneuze trombo-embolie (VTE). Het bevat de Budd-Chiari syndrome, vena porta trombose, vena mesenterica trombose en vena lienalis/splenica trombose. Hedendaags is de epidemiologische data van het ziektebeeld niet gekend, maar door het vaker gebruik van echo doppler en CT-scans in risicogroepen, is het waarschijnlijk dat de diagnose afgelopen decennia stijgt in prevalentie. Een retrospectieve review van alle abdominale CT-scans speculeert een prevalentie van 1.74% van incidentele gedetecteerde abdominale venentrombose.

SVT is een potentiële levensbedreigende aandoening, met een brede range van klinische presentatie inclusief gastrointestinale bloeding en abdominale infarcten. Dit onder andere maakt de behandeling van een SVT een klinische uitdaging. Helaas zijn tot nu toe alle huidige adviezen gebaseerd op observationeel studie met hoge selectiebias, gezien er nog geen RCT's verricht zijn.

In afwezigheid van grote contraindicaties, wordt anticoagulantia in het algemeen geadviseerd voor alle patiënten die zich presenteren met acute symptomatische SVT, meestal startend met LMWH gevolgd door VKA. Net zoals de "gewone" trombo-emboliën zoals diep veneuze trombose en longembolie wordt er geadviseerd therapie te continueren gedurende 3 maanden.

De enige prospectieve studie ooit naar korte- en lange termijn rates van SVT en bloeding was een Europese multi centered studie die de uitkomst van vroege anticoagulatie bij acute vena porta trombose beoordeelde. Behandeling met anticoagulantia voorkwam trombus uitbreiding met succes en werd geassocieerd met een gunstige 1-jaar rekanalisatie. Bloedingen werden gerapporteerd in 9/95 gevallen, echter werd er niet verder over uitgeweid.

Rivaroxaban is geodgekeurd door de EMA voor de acute fase behandeling en de lange termijn preventie van diep veneuze trombose van de onderste extremiteiten en longembolie. In de Einstein studies werd rivaroxaban toegediend met een dosering van 15mg 2 keer per dag gedurende 3 weken, gevolgd door 20mg een keer per dag bij acute DVT. Dit werd vergeleken met LMWH en VKA. De primaire uitkomstmaat van symptomatische recidief VTE was gelijk tussen beide groepen, net zoals de incidentie van bloeding eventen.

Doel van het onderzoek

De farmacokinetische en farmacodynamische karakteristieken van rivaroxaban maken deze drug een ideaal alternatieve therapeutische strategie voor behandeling van SVT. Dankzij de orale toedieningswijze, de korte halfwaardtijd, de hoge biologische beschikbaarheid, de voorspelbare respons op de dosis en het gebrek aan effect op trombocyten, zou rivaroxaban kunnen resulteren in een

belangrijke alternatief voor zowel LMWH als VKA in de acute en lange termijn behandeling van SVT patiënten.

Aangezien de incidentie van major bleeding significant verminderd werd van 1.7% in de LMWH+VKA groep t.o.v. 1% in de rivaroxaban groep (Hazard ratio 0.54; 95% CI 0.37-0.79), zou dit geobserveerde voordeel in het veiligheidsprofiel van rivaroxaban extreem relevant kunnen zijn voor patiënten met behandeling van SVT, gezien hun potentiële hoger bloedingsrisico t.o.v. patiënten met DVT of longembolie.

Onderzoeksopzet

Fase III, single arm, open label, prospectieve cohort studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Rivaroxaban 15mg 2dd gedurende 3 weken, gevolgd door rivaroxaban 20mg 1dd. In totaal 3 maanden behandelduur.

Inschatting van belasting en risico

Studiegenesmiddelen hebben altijd risico's. Er is altijd een kans op risico's die we nog niet weten. Bekende risico's staan onder opgesomd:

Zeer waarschijnlijk: geen

Minder waarschijnlijk: Bleeding, nausea, vomiting, constipation, diarrhea, swelling in legs, dizziness, headache, leg and/or arm pain

Zeldzaam: Stomach discomfort and/or pain, fatigue, leg and/or arm pain, loss of consciousness (fainting), skin itchiness, skin rash, low blood pressure, hematoma (a bruise or a collection of liquids outside blood vessels), anemia (low count of red blood cells), you may feel weak or dizzy, fever, confusion, coughing blood

De patiënt wordt gevraagd 3 keer naar het Amsterdam UMC, locatie AMC te komen voor evalueren klinische uitkomsten en het afnemen van 3-4 bloed samples.

Contactpersonen

Publiek

Università degli Studi dell'Insubria

Via Ravasi, 2, 21100 Varese VA, Italy 2
Varese 21100
IT

Wetenschappelijk

Università degli Studi dell'Insubria

Via Ravasi, 2, 21100 Varese VA, Italy 2
Varese 21100
IT

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. Patiënten 18 jaar of ouder
2. Eerste episode van symptomatische, objectief gediagnosticeerde vena porta trombose (PVT), mesenterica trombose (MVT) of splenische trombose (spVT) (gediagnosticeerd via CT, MRI en/of Doppler echo)
3. Getekend informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bekende levercirrose
2. ALAT waarde > 3 keer hoger dan bovenste grens van normaalwaarde
3. Budd-Chiari syndrome
4. Eerdere of ongoing varices bloeding

5. Aanwezigheid van vena porta cavernoma ten tijde van diagnose
6. Geanticipeerde abdominale chirurgische procedure
7. Bekende versterkte bloedingsneiging
8. Trombocyten aantal $<100 \cdot 10^9/L$
9. Kreatinine klaring < 30 ml/min (COckroft-Gault formule)
10. Levensverwachting minder dan 3 maanden
11. Verwachte onmogelijkheid inname orale medicatie
12. Gelijktijdige behandeling met azole antimycotica en HIV protease inhibitoren
13. Behandeling met therapeutische dosering LMWH of UFH voor meer dan 7 dagen
14. Lopende behandeling met vitamine K antagonisten (VKA)
15. Zwangerschap of het geven van borstvoeding

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	02-09-2019
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-06-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-04-2020

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
EudraCT	EUCTR2014-005162-29-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02627053
CCMO	NL67125.018.19