

Voorspellen van acuut-op-chronisch leverfalen bij cirrose ;Addendum ancillary studie: Inflammatie, endotheel dysfunctie en macro- en microvasculaire flow in acute decompensatie bij cirrose en acuut-op-chronisch leverfalen

Gepubliceerd: 11-04-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Het doel van deze studie bestaat uit het prospectief beoordelen van de kritieke periode voorafgaand aan de ontwikkeling van ACLF en het ontdekken van de werking en de pathofysiologische processen die verband houden met de ontwikkeling en het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmsstelselaandoeningen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON50182

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PREDICT studie

Aandoening

- Maagdarmsstelselaandoeningen NEG
- Lever- en galwegaandoeningen
- Encefalopathieën

Synoniemen aandoening

acute decompensatie van een cirrotische lever - leverfalen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: European Foundation for the study of chronic liver failure (EF CLIF)

Overige ondersteuning: EASL-CLIF Consortium

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ACLF, Cirrose, Decompensatie, Lever

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

* Taxatie van de kritieke periode voorafgaand aan het ontwikkelen van ACLF:

- Blootleggen van de mechanismen die verantwoordelijk zijn voor het ontwikkelen

van ACLF

- Ontdekken van voorspellende factoren met betrekking tot de evolutie en

mortaliteit van ACLF

- Identificatie en rol van voorafgaande gebeurtenissen bij het ontwikkelen van

ACLF

* Het ontwikkelen van een CLIF-PREDICT score

Addendum ancillary studie:

1) Endotheel, micro- en macrovasculaire functie bepaald door herhaalde metingen

van microvasculaire flow met gebruik van sub-linguale sidestream-darkfield

imaging en flow-meting van het bloed in de onderarm door gebruik van

doppler-echografie.

2) Markers van endotheelcel activatie (VWF:Ag, VWFpp, ADMA), systemische vasoconstrictie (i.e. copeptine, renine en noradrenaline) en inflammatoire markers (CRP, leukocyten)

Secundaire uitkomstmaten

* Prospective core ancillary studies to investigate the pathogenesis of ACLF.

- Role of chronic systemic inflammation on the development and severity of ACLF

- Role of microbiota on the development and severity of ACLF

- Role of DILI on the development and severity of ACLF

- Role of health trajectory and comorbidities on the development and severity of ACLF

* Prospective ancillary studies to investigate the pathogenesis of ACLF.

* Prospectieve kern ancillary studies om de pathogenese van ACLF te onderzoeken met de volgende focusgebieden:

- Rol van chronische systemische inflammatie op de ontwikkeling en ernst van ACLF

- Rol van microbiom op de ontwikkeling en ernst van ACLF

- Rol van DILI op de ontwikkeling en ernst van ACLF

- Rol van het gezondheidstraject en comorbiditeiten op de ontwikkeling en ernst van ACLF

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De CANONIC studie bestond uit een gedetailleerd prospectief observationeel onderzoek van 28 dagen bij patiënten die aangemeld of doorverwezen werden voor de behandeling een acute decompensatie van levercirrose. Het primaire doel van de CANONIC studie was om het ziektebeeld acute-on-chronic liver failure (ACLF) met 12 maanden follow-up te karakteriseren aan de hand van diagnostische criteria, stadiering en natuurlijk beloop. Van de circa 400 patiënten met ACLF in de CANONIC studie presenteerde driekwart van deze groep met ACLF bij inschrijving. Dit had als gevolg dat de kritische fase voor het ontwikkelen van ACLF en mogelijke voorspellende factoren niet voldoende onderzocht kon worden, met name doordat de studieopzet hiervoor niet toereikend was. Daarnaast maakte de beperkte aanwezige kennis van het ACLF-syndroom het onmogelijk om een prospectieve en gedetailleerde analyse van voorspellers voor de ontwikkeling van ACLF uit te voeren.

De PREDICT studie is daarom ontworpen en opgezet om prospectief patiënten met acute decompensatie met risico op het ontwikkelen van ACLF te vervolgen. Aan de hand van klinische gegevens en laboratorium uitslagen zal gezocht worden naar voorspellende factoren en mechanismen die betrokken zijn bij de ontwikkeling en het klinisch beloop van ACLF, wat mogelijk zal helpen om ACLF te behandelen en te voorkomen.

Addendum ancillary studie:

Systemische inflammatie speelt een rol in de ontwikkeling van acuut-op-chronisch lever falen (ACLF). Bacteriële translocatie door de intestinale barrière in een gevorderd stadium van cirrose stimuleert de afgifte van pro-inflammatoire moleculen, wat leidt tot inflammatie. Een acute toename in systemische inflammatie wordt gezien als de aanzet tot het ontwikkelen van ACLF. Dit resulteert in cardiovasculaire dysfunctie en hypoperfusie en inflammatie van de organen. Patiënten met cirrose zijn bekend met perifere vasodilatatie en een verminderde respons op exogeen toegediende vasoconstrictoren.

Inflammatoire meganismen zoals de activatie van de host innate immune response zouden moleculaire mechanismen in het endotheel kunnen activeren, wat mogelijk kan leiden tot arteriele vasodilatatie. In de huidige zienswijze betreffende de pathofysiologie is het niet duidelijk of inflammatie is gerelateerd aan micro- of macrovasculaire dysfunctie in patiënten met acute decompensatie (AD) van cirrose of ACLF. Het doel is om de flow van het bloed in de onderarm en de sublinguale flow en oppervlakte (ESL) te meten om te bepalen of flow en ESL

geassocieerd zijn met markers van endotheelcel activatie, inflammatie en systemische hemodynamiek in patiënten met AD of ACLF.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie bestaat uit het prospectief beoordelen van de kritieke periode voorafgaand aan de ontwikkeling van ACLF en het ontdekken van de werking en de pathofysiologische processen die verband houden met de ontwikkeling en het klinisch beloop van ACLF. De cirrotische patiënten die zich presenteren in het studiecentrum met een acute decompensatie (ascites, evidente encefalopathie, nieuwe presentatie van niet-obstructieve geelzucht, een bloeding in het maag-darm kanaal en/of een bacteriële infectie) zullen geselecteerd worden voor screening.

Deze studie richt zich op het verzamelen van gedetailleerde informatie (inclusief verloop gezondheid) en diverse biologische materialen van deze patiënten om de ontwikkeling en de pathofysiologische mechanismen die geassocieerd zijn met ACLF te ontdekken. Door gebruik van moderne technieken en prospectieve ancillary studies zal de PREDICT studie in staat zijn op de predictors en potentiële biomarkers die betrekking hebben op de ontwikkeling van ACLF te identificeren.

Addendum ancillary studie:

- 1) Bepalen van endotheel, micro- en macrovasculaire functie bij patiënten met hoog risico op acute decompensatie van levercirrose om inzicht te krijgen in de relatie tussen vasculaire functie, ziekte ontwikkeling en overleving (ontwikkeling van ACLF, mortaliteit).
2. Beoordelen van endotheel activatie markers, systemische vasoconstrictie en inflammatoire markers in de specifieke periode vlak voor het ontwikkelen van ACLF om de ontwikkeling van vasculaire dysfunctie, ACLF en overleving te voorspellen.

Onderzoeksopzet

1. Deze Internationale-Europese, investigator-initiated, multicentra, prospectieve observationele studie zal worden uitgevoerd in centra die verbonden zijn aan de European Foundation for the Study of Chronic Liver failure (EF-CLIF foundation)-EASL-CLIF Consortium.
2. Na het registratiebezoek zullen de patiënten verdeeld worden in twee groepen: groep 1 zal bestaan uit patiënten met een hoog risico op het ontwikkelen van ACLF (CLIF-C AD score ≥ 60). Groep 2 zal bestaan uit patiënten met een laag risico op het ontwikkelen van ACLF (CLIF-C AD score < 60). Het hele cohort zal voor 3 maanden gevolgd worden, waarbij groep 1 intensiever gevolgd zal worden. Het ontwikkelen van ACLF is een eindpunt van de studie en bij het ontwikkelen van ACLF zal na 7-10 dagen een laatste bezoek worden afgelegd. Alle data betreffende levertransplantatie, mortaliteit en de oorzaken daarvan na 3, 6 en 12 maanden zullen in het hele cohort verzameld worden.

3. Het prospectief verzamelen van biologisch materiaal en de uitslagen van de ancillary studies die onderzoek doen naar de predictors voor ontwikkeling en pathogenese van ACLF.

Addendum ancillary studie:

Protocol 1) Twee-dimensionale Doppler echocardiografie en vasculaire functie metingen zullen worden uitgevoerd door een hiertoe bekwame radioloog. Het gemiddelde van 5 opeenvolgende metingen wordt gebruikt per tijdstip. Sublinguale microcirculatoire densiteit en flow zal bekeken worden door sidestream dark field (SDF) imaging. Hiervoor wordt voor een korte periode een handzame mobiele videomicroscoop met stroboscopisch groen licht (530nm) gepositioneerd worden op de tongbasis waarmee video's van 10 seconden zullen worden vervaardigd op 5 verschillende posities.

Herhaalde metingen zullen gedaan worden tussen 5 en 10 dagen na de dag van inclusie in de Predict studie. Als een patient volgens de CANONIC criteria ACLF ontwikkeld zal vlak daarna de micro- en macrovasculaire metingen herhaald worden, en 5 tot 10 dagen na het ontwikkelen van ACLF. 12 weken na inclusie in de Predict studie zal de Doppler echocardiografie herhaald worden.

Protocol 2) VWF:Ag and VWFpp, ADMA en markers van endogene vasoconstrictie systemen zullen in de samples gemeten worden die afgenomen waren bij inclusie. In totaal zal 900µl bloed (50 µl serum, 600 µl EDTA plasma, 200 µl 3.2% sodium citraat plasma and 50 µl heparine plasma) verzameld worden bij baseline studie. In de groep patiënten die ACLF hebben ontwikkeld tijdens de follow-up zal een tweede meting gedaan worden.

Inschatting van belasting en risico

Er bestaan geen geanticipeerde risico's die geassocieerd zijn met deze studie. De patiënten zullen geen direct voordeel ontvangen bij participatie in deze studie. Er is geen garantie dat patiënten op enige wijze voordelen van deze studie zullen ondervinden.

Addendum ancillary studie:

Er bestaan geen geanticipeerde risico's die geassocieerd zijn met deze ancillary studie. De patiënten zullen geen direct voordeel ontvangen bij participatie in deze studie. Er is geen garantie dat patiënten op enige wijze voordelen van deze studie zullen ondervinden.

Contactpersonen

Publiek

European Foundation for the study of chronic liver failure (EF CLIF)

Travessera de Gracia 11
Barcelona 08021
ES

Wetenschappelijk

European Foundation for the study of chronic liver failure (EF CLIF)

Travessera de Gracia 11
Barcelona 08021
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)

Patiënten die opgenomen of doorverwezen worden naar het studiecentrum met een acute decompensatie van levercirrose (ascites, klinisch manifeste hepatische encefalopathie, nieuwe presentatie van niet-obstructieve geelzucht, een bloeding in het maag-darm kanaal en/of een bacteriële infectie), Addendum ancillary studie:

Protocol 1) 40 patiënten die geïncludeerd zijn in de PREDICT studie in UCL, Londen, UK, LUMC, Leiden of Alrijne Ziekenhuis, Leiderdorp, Nederland, met hoog-risico CLIF-C * 60 acute decompensatie van lever cirrose (ascites, evidente encefalopathie, nieuwe presentatie van niet-obstructieve geelzucht, een bloeding in het maag-darm kanaal en/of een bacteriële infectie) echter zonder ACLF op het moment van opname in het ziekenhuis.

Protocol 2) Een pilot studie bestaande uit 200 patiënten die in de Predict studie participeren, inclusief de 40 patiënten uit protocol 1. Bij patiënten die bij inclusie in de studie een hoge AD score hebben, zal een centrale willekeurige selectie plaatsvinden van 100 patiënten met ACLF en 100 patiënten zonder ACLF bij inclusie. Patienten uit alle deelnemende centra komen voor deze selectie in aanmerking.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patienten met acuut of subacuut leverfalen zonder onderliggende levercirrose;
2. Aantoonbare maligniteit met uitzondering van non-melanoom huidkanker en hepatocellulair carcinoom binnen Milaan criteria (maximaal 1 tumor met maximale diameter 5 cm of maximaal 3 tumoren met diameter 3 cm);
3. Een levertransplantatie of transplantatie anderszins in de voorgeschiedenis;
4. Opname of verwijzing heeft meer dan 72 uur voor de inclusie plaatsgevonden;

Addendum ancillary studie:

Geen informed consent voor participatie in de PREDICT studie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 04-05-2017

Aantal proefpersonen: 52

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-04-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-06-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-02-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	NL60470.058.17

Resultaten

Einddatum onderzoek: 22-02-2021

Totaal aantal deelnemers: 44

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries