

Levertransplantatie bij patiënten met cirrose en ernstig Acut-op-Chronisch Leverfalen (ACLF): indicaties en uitkomsten (CHANCE)

Gepubliceerd: 30-05-2022 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

1. Primaire doelstelling: overlevingsresultaten van LT bij patiënten met ernstige ACLF Om 1-jaars transplantaat- en patiëntoverlevingspercentages na LT te vergelijken bij patiënten met ACLF-2 of 3 op het moment van LT met patiënten met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Lever- en galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON52056

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CHANCE

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

cirrose en acut-op-chronisch leverfalen (ACLF)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: European Foundation for the study of Chronic Liver Failure (EF-Clif)

Overige ondersteuning: EF-Clif

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acut-op-Chronisch Leverfalen (ACLF), cirrose, Levertransplantatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt

1-jaars transplantaat en overlevingspercentages van patiënten na levertransplantatie

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

Pre-levertransplantatie

Wachttijd (van de aanbieding tot LT, dagen)

Sterftecijfer op de wachtlijst

Uitschrijvingspercentage op de wachtlijst

Klinisch verloop (oplossing/verbetering/stabilisatie/verslechtering) van ACLF op de wachtlijst (evolutie cijfers, aantal orgaanfalen)

Incidentie van ACLF-ontwikkeling bij patiënten vermeld zonder ACLF

Middelengebruik op de wachtlijst

Post-levertransplantatie

3 maanden en 6 maanden transplantaat en overlevingspercentages van patiënten na levertransplantatie

Verblijfsduur ziekenhuis na LT (dagen)

IC-verblijfsduur na LT (dagen)

3 maanden en 1 jaar gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) na LT

(volgens Chronic Liver Disease Questionnaire [CLDQ] en EQ-5D)

Afhankelijkheidspercentage van 3 maanden, 6 maanden en 1 jaar van

nierfunctieervangende therapie of niertransplantatie

Middelengebruik van LT en post-LT follow-up

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met acute decompensatie van cirrose vormen een heterogene klinische groep die geassocieerd is met verschillende prognoses die moeten worden gestratificeerd om een **geschikte behandeling te definiëren. De term "acuut-op-chronisch leverfalen (ACLF)" kenmerkt een subgroep van patiënten met chronische leverziekte die orgaanfalen ontwikkelen, wat leidt tot zeer slechte resultaten op korte termijn. Er zijn verschillende tools ontwikkeld om de klinische resultaten van patiënten met ACLF in te schatten.

De behandeling van ACLF op zich is vooral ondersteunend met intensieve monitoring en ondersteuning van falende organen. Klinische verslechtering ondanks maximaal ondersteunend management is geassocieerd met zeer slechte resultaten en zet artsen aan om mogelijke levertransplantatie (LT) te overwegen. Deze optie blijft zeer controversieel. LT bij ziekere ontvangers is ongetwijfeld geassocieerd met een verbeterd overlevingsvoordeel, maar zou kunnen leiden tot minder aanvaardbare overlevingspercentages op langere termijn na LT. Vanwege de schaarste aan overleden leverdonoren hebben we een rantsoeneringsstrategie nodig die het succes van overleden donor-LT (DDLT) maximaliseert.

Patiënten met ACLF-3 hebben een hoog risico om op de wachtlijst (WL) te overlijden of uit de WL te worden verwijderd.

We moeten dus voorspellende factoren definiëren voor overlijden of verwijdering uit de WL voor patiënten met ernstige ACLF op basis van prospectieve gegevens om te proberen betere regels te ontwikkelen voor orgaantoewijzing voor deze groep patiënten. Vooral in de context van schaarste aan leverdonoren, moet het potentiële voordeel van LT bij ACLF-patiënten ook worden afgewogen tegen de noodzaak van rantsoenering van beperkte middelen.

Er is dringend behoefte aan prospectieve gegevens uit grote internationale onderzoeken in meerdere centra, met als doel een objectieve oplossing te vinden voor dit controversiële ethische probleem dat schaarse orgaanbronnen verspilt

of de toegang van ernstig zieke patiënten tot levensreddende behandelingen verhindert.

Deze CHANCE-studie heeft tot doel nieuwe biomarkers te ontwikkelen om de wachtlijst en de post-LT-prognose te voorspellen voor patiënten met gedecompenseerde cirrose met of zonder ACLF-2 of 3, om de impact van LT op systemische aandoeningen (ontsteking, leukocytdysfunctie, metabole veranderingen, dysbiose) waargenomen bij ACLF en om de mechanismen van herstel van de lever en extrahepatische organen na LT bij patiënten met ACLF-2 of 3 en de determinanten van dit herstel te onderzoeken.

Doel van het onderzoek

1. Primaire doelstelling: overlevingsresultaten van LT bij patiënten met ernstige ACLF

Om 1-jaars transplantaat- en patiëntoverlevingspercentages na LT te vergelijken bij patiënten met ACLF-2 of 3 op het moment van LT met patiënten met gedecompenseerde cirrose zonder ACLF 2-3 en transplantatievrije overleving van patiënten met ACLF-2 of 3 die niet op de lijst staan **voor LT.

2. Secundaire doelstellingen

1) Om de factoren die het besluitvormingsproces voor het opnemen van patiënten met ernstige ACLF te definiëren; in het bijzonder om het percentage met ACLF-2 of 3 doorverwezen naar transplantatieteam die wel of niet op de lijst staan **en redenen om niet op de lijst te staan te beoordelen.

2) Om het klinische beloop van patiënten met ACLF-2 of 3 die op de wachtlijst staan te analyseren, en deze te vergeleken met patiënten met gedecompenseerde cirrose zonder ACLF-2 of 3.

3) Om de onafhankelijke voorspellende factoren voor het overlijden/verwijdering van de wachtlijst van patiënten met ACLF-2 of 3 te definiëren en een nieuwe prognostisch model op basis van ACLF-criteria om sterfte op de wachtlijst te voorspellen en de toewijzing van organen te verbeteren te ontwikkelen.

4) Om de kenmerken van geaccepteerde transplantaten van patiënten met ACLF-2 of 3 te vergelijken met die van patiënten met gedecompenseerde cirrose zonder ACLF-2 of 3 en de impact op post-LT-uitkomsten.

5) Om onafhankelijke voorspellende factoren van overlijden post-LT voor patiënten die zijn getransplanteerd met ACLF-2 of 3 om futiliteit criteria voor LT te ontwerpen.

6) Om de overlevingspercentages van patiënten met ACLF-2 of 3 bij opname

na LT te vergelijken met patiënten zonder ACLF bij opname die ACLF-2 of 3 ontwikkelen op de wachtlijst.

7) Om post-LT kwaliteit van leven (QoL) van patiënten op de lijst met ACLF-2 of 3 te vergelijken met die van patiënten op de lijst met gedecompenseerde cirrose zonder ACLF-2 of 3.

8) Om kosteneffectiviteit te analyseren en de LT-procedure te beoordelen bij patiënten met ACLF-2 of 3 (in intention-to-treat en volgens protocol) te vergeleken met patiënten met gedecompenseerde cirrose zonder ACLF-2 of 3.

3. Verkennende doelstellingen

1) Nieuwe biomarkers ontwikkelen om wachtlijst en post-LT-prognose te voorspellen voor patiënten met gedecompenseerde cirrose met of zonder ACLF-2 of 3.

2) Onderzoek naar de impact van LT op systemische stoornissen (ontsteking, leukocytdisfunctie, metabole veranderingen) waargenomen bij ACLF.

3) Onderzoek naar de mechanismen van herstel van de lever en extrahepatische organen na LT bij patiënten met ACLF-2 of 3 en determinanten van dit herstel.

Onderzoeksopzet

Prospectief niet-interventioneel observationeel onderzoek

Inschatting van belasting en risico

De huidige studie vormt geen significant risico voor de patiënten en de enige last is het verzamelen van bloed, urine, leverweefsel en speeksel.

De studie heeft geen direct voordeel voor de geïncludeerde proefpersonen. De resultaten van dit onderzoek kunnen leiden tot een substantiële verbetering van de kennis over pathogenese, prognose en behandeling.

Contactpersonen

Publiek

European Foundation for the study of Chronic Liver Failure (EF-Clif)

Travessera de Gràcia 11 planta 7a
Barcelona 08021

ES

Wetenschappelijk

European Foundation for the study of Chronic Liver Failure (EF-Clif)

Travessera de Gràcia 11 planta 7a

Barcelona 08021

ES

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Mannelijke of vrouwelijke proefpersoon ≥ 18 jaar.
2. Proefpersonen met de diagnose levercirrose (gebaseerd op klinische, laboratorium-, endoscopische en echografische kenmerken of op histologie).
3. Proefpersonen die in het ziekenhuis zijn opgenomen voor acute decompensatie van levercirrose en doorverwezen naar het transplantatieteam:
 - o Groep 1: patiënten die op de lijst staan voor levertransplantatie met ACLF-2 of 3 op het moment van opname of ontwikkeling van ACLF 2-3 terwijl ze op de wachtlijst stonden.
 - o Groep 2: patiënten vermeld voor levertransplantatie met gedecompenseerde cirrose zonder ACLF-2 of 3 en een slechte leverfunctie (MELD > 20) op het moment van opname.
 - o Groep 3: patiënten met ACLF-2 of 3, worden beoordeeld voor opname op de wachtlijst, maar worden uiteindelijk niet vermeld voor levertransplantatie.
4. Patiënten (of vertrouwenspersoon, familielid of nauwe relatie als de patiënt geen toestemming kan geven) die zijn geïnformeerd en hun

geïnformeerde toestemming hebben ondertekend

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Acut of subacut leverfalen zonder onderliggende cirrose.
2. Patiënten met hepatocellulair carcinoom buiten de Milanese criteria of andere actieve neoplasie.
3. Onderwerpen vermeld voor transplantatie anders dan lever- of levertransplantatie.
4. Proefpersonen met eerdere levertransplantatie.
5. Kwetsbare bevolking (persoon onder tijdelijke of permanente voogdij of aan wie de vrijheid is ontnomen door een rechterlijke beslissing).
6. Zwangere en / of zogende vrouw
7. Patiënten met relevante comorbiditeiten die de prognose kunnen beïnvloeden:
 - o Personen met zeer ernstig hepatopulmonaal syndroom (met $\text{PaO}_2 < 50$ mmHg op FiO_2 21%) of matige tot ernstige portopulmonale hypertensie (niet-reversibele $\text{mPAP} \geq 35$ mmHg of $\text{PVR} \geq 500$ dyn.s.cm⁻⁵).
 - o Personen met ernstige (graad IV) longziekte (globale obstructieve longziekte [GOLD]).
 - o Personen met chronische nierziekte die hemodialyse nodig hebben
 - o Personen met een ernstige hartziekte (NYHA klasse III en IV)
 - o Personen met een bekende infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV)
 - o Personen met ernstige neurologische of psychiatrische stoornissen
8. Patiënten die geen voorafgaande geïnformeerde toestemming kunnen geven en wanneer er gedocumenteerd bewijs is dat de patiënt geen juridische surrogaatbeslisser heeft en het onwaarschijnlijk lijkt dat de patiënt weer bij bewustzijn komt of voldoende vermogen heeft om vertraagde geïnformeerde toestemming te geven.
9. Arts en team die zich niet verplichten om indien nodig intensieve zorg te verlenen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-10-2021

Aantal proefpersonen: 105

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-05-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	NCT04613921
CCMO	NL77933.078.21