

Verbetering van trombusresolutie met een aanvullend open-label venoactief medicijn voor acht weken in diep-veneuze trombose

Gepubliceerd: 18-05-2020 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

De centrale vraag van deze studie is "Wat is het effect van aanvulling van regulieren behandeling met 8 weken HR na een eerste, acute, proximale DVT van de onderste extremiteit op objectieve aspecten van de trombusresolutie welke geassocieerd...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Embolieën en trombose
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52521

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De RESOLVE-DVT studie

Aandoening

- Embolieën en trombose

Synoniemen aandoening

Diep-veneuze trombose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W,ZonMw,Trombosestichting Nederland

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: diep-veneuze trombose, flavonoïde, post-trombotisch syndroom, residuale veneuze obstructie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Aanwezigheid van RVO in proximale veneuze segmenten, bepaald middels echografie op 12 weken na DVT.

Secundaire uitkomstmaten

Hoogte van circulerende biomarkers (bv. hs-CRP, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , ICAM-1, VCAM-1, P-selectin, FVIII, MMP-1, MMP-8) op baseline, 1 week, 4 weken, 8 weken en 12 weken na DVT.

Scores op PTS-karakteriserende klinische tekens van het aangedane been (omtrekken, pitting-oedeem, hyperpigmentatie, veneuze ectasieën, roodheid, huidinduratie, pijn tijdens kuitcompressie, veneuze ulceratie) op baseline, 1 week, 4 weken, 8 weken en 12 weken na DVT.

Scores op PTS-karakteriserende symptomen van het aangedane been (pijn, krampen, zwaar gevoel, paresthesieën, pruritus) op baseline, 4 weken en 12 weken after DVT.

Scores op kwaliteit van leven op baseline, 4 weken en 12 weken.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een op de drie patiënten ervaart chronische klinische tekens en symptomen van het betreffende been na een diep veneuze trombose (DVT). Hier wordt naar verwezen als het post-trombotisch syndroom (PTS). Huidige preventie van PTS is beperkt tot elastische compressietherapie (ECT) in de acute fase van de DVT. Aangezien PTS geassocieerd is met een enorme maatschappelijke last, zou aanvulling van de huidige preventie met een effectieve farmacotherapeutische behandeling van hoge waarde kunnen zijn. Aangezien de pathogenese van PTS is gemedieerd via inadequate trombusresolutie die de vaatwand beschadigt en verhoogde inflammatie, zouden de venoactieve flavonoiden met hun vasoprotectieve en anti-inflammatoire effecten een uitstekende kandidaat zijn. Als onderzoeksmiddel kozen wij voor de zeer effectieve flavonoid O- β -hydroxyethylrutoside (HR).

Doel van het onderzoek

De centrale vraag van deze studie is "Wat is het effect van aanvulling van reguliere behandeling met 8 weken HR na een eerste, acute, proximale DVT van de onderste extremiteit op objectieve aspecten van de trombusresolutie welke geassocieerd zijn met de ontwikkeling van PTS?"

Dit leidt tot de volgende vraagstellingen:

PRIMAIR

* Wat is het effect van behandeling met HR voor 8 weken in aanvulling op reguliere behandeling voor RVO na een acute, proximale DVT van de onderste extremiteit?

SECUNDAIR

* Wat is het effect van behandeling met HR voor 8 weken in aanvulling op reguliere behandeling voor PTS-geassocieerde circulerende biomarkers na een eerste, acute, proximale DVT van de onderste extremiteit?

* Wat is het effect van behandeling met HR voor 8 weken in aanvulling op reguliere behandeling voor PTS-karakteriserende symptomen en klinische tekens na een eerste, acute, proximale DVT van de onderste extremiteit?

* Wat is het effect van behandeling met HR voor 8 weken in aanvulling op reguliere behandeling voor kwaliteit van leven na een eerste, acute, proximale DVT van de onderste extremiteit?

Onderzoeksopzet

Deze pilot studie is opgezet als een single-center, open-label, gerandomiseerde, gecontroleerde klinische trial. Rekrutering vindt plaats van patienten die zich presenteren op de spoedeisende hulp (SEH) met een eerste, acute, proximale DVT van de onderste extremiteit die objectief bevestigd werd. Na inclusie worden patienten willekeurig gelijk verdeeld over de interventie- en controlegroep. Patienten in de interventiegroep ontvangen behandeling met HR voor 8 weken, de duur van trombusresolutie, en starten hiermee binnen 48 uur na diagnose van DVT. De objectieve uitkomstmaten (RVO, circulerende biomarkers, klinische tekens) maken het onnodig om een placebo medicijn in de controlegroep te geven. Alle patienten ontvangen reguliere behandeling met anticoagulatietherapie (ACT) en ECT overeenkomend met de laatste richtlijn antitrombotisch beleid van de Nederlandse Internisten Vereniging. Tijdens een follow-up periode van 12 weken, worden patienten vijfmaal gezien: op baseline (<48 uur na diagnose van DVT), en na 1 week, 4 weken, 8 weken en 12 weken op de polikliniek. Op al deze visites worden secundaire uitkomsten gemeten middels vragenlijsten, bloedafnames en beoordeling van het been. Op de laatste visite wordt de primaire uitkomstmaat, RVO, bepaald middels echografie. De visite op 4 weken en 12 weken en de echografie komen overeen met de reguliere zorgroute en vervangen deze.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzochte behandeling Patienten in de interventiegroep ontvangen behandeling met HR (één tablet van 500 mg tweemaal daags voor 8 weken) in combinatie met reguliere behandeling. Patienten in de controlegroep ontvangen enkel reguliere behandeling (bestaande uit ACT en ECT). Geen placebo medicijn wordt in deze studie gebruikt. **Gebruik van co-interventies** De patient mag co-medicatie en andere interventies gebruiken indien dit in overeenstemming is met de reguliere zorg (bv. stop antiplaatjetherapie gedurende ACT). **Escape medicatie** Patienten mogen analgetica gebruiken wanneer zij pijn aan het aangedane been ervaren in overeenstemming met de reguliere zorg (bv. NSAIDs worden ontraden vanwege het verhoogde bloedingsrisico bij ACT). **Naam en omschrijving van het onderzoeksmiddel** Het onderzoeksmiddel van deze studie is HR, geproduceerd door GlaxoSmithKline onder de merknaam Venoruton®. Het heeft een marktautorisatie en is geregistreerd als medicijn in Nederland. De officiële indicatie is symptomatische behandeling van chronische veneuze insufficiëntie (CVI). Dus, onze studie gebruikt een op de markt gebracht onderzoeksmiddel voor een nieuwe indicatie. **Samenvatting van de bevindingen uit niet-klinische studies** Dit wordt besproken in de Summary of Product Characteristics (SPC). **Samenvatting van de bevindingen uit klinische studies** Dit wordt besproken in de SPC. **Samenvatting van de bekende en potentiële risico's en voordelen** Dit wordt besproken in de SPC. **Beschrijving en onderbouwing van de toedieningswijze en dosering** In haar medicinale vorm is HR alleen beschikbaar als een film-omhulde tablet van 500mg per os. De aanbevolen dosering voor CVI is 1000-1500mg dagelijks. Haar half-waarde tijd varieert per persoon van 10 tot 25 uur. Wij kozen voor een tweemaal daagse inname van een 500mg tablet. **Aangezien de meeste patiënten hun anticoagulant tweemaal daags innemen (ziekenhuis voorkeur Apixaban), wordt niet verwacht dat een tweemaal i.p.v. eenmaal daagse inname van het onderzoeksmiddel invloed heeft op de therapietrouw.** **Dosering, dosismodificaties en toedieningswijze** Eén film-omhulde tablet Venoruton® tweemaal daags per os.

Dosismodificaties zijn niet van toepassing. Bereiding en label-p and etiketteren van het onderzoeksmiddel De klinisch apotheek van het Radboud UMC verzorgt de bereiding en etikettering van het onderzoeksmiddel volgens Good Manufacturing Practice (GMP) richtlijnen. Verwantwoording voor onderzoeksmiddel Eenmaal bereid en geetiketteerd, wordt het onderzoeksmiddel geleverd en bewaard op de klinische apotheek van het azM. Patienten in de interventiegroep ontvangen en starten de behandeling binnen 48 uur na diagnose. Het onderzoeksmiddel wordt opgehaald bij de klinische apotheek door de onderzoeker en afgeleverd aan de patient. Iedere patient ontvangt 4 dozen van het onderzoeksmiddel in één keer, welke elk 30 tabletten in medicinale strips bevatten (2 dagelijks x 7 dagen x 8 weken = 112 benodigde tabletten). Bij voltooiing van de behandeling na 8 weken, nemen patienten de doosjes terug bij hun bezoek aan de polikliniek. De onderzoeker brengt de doosjes terug naar de klinische apotheek, alwaar een pill count wordt verricht om een inschatting van de therapietrouw te bieden. Vervolgens zal de klinische apotheek het resterende onderzoeksmiddel vernietigen.

Inschatting van belasting en risico

Patienten hebben een follow-up duur van 12 weken na diagnose van DVT. na het bezoek op de SEH moeten patienten de polikliniek nog viermaal bezoeken tijdens hun opvolging. Iedere bezoek worden secundaire uitkomstmaten bepaald middels vragenlijsten, anamnese, bloedafname en beoordeling van het aangedane been. Twee visites (4 en 12 weken) overlappen met het reguliere zorgpad. De primaire uitkomstmaat, RVO, wordt bepaald na 12 weken middels echografie en is ook deel van het reguliere zorgpad. Patienten in de interventiegroep nemen twee tabletten p.o. dagelijks over een periode van 8 weken. De veiligheid van het onderzoeksmiddel is vastgesteld middels jaren ervaring waarbij enkel zelden milde, reversibele bijwerkingen optraden.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX

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)

Volwassen; acute diep veneuze trombose; objectief bevestigde diep veneuze trombose middels duplex-echografie; proximale diep veneuze trombose

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voorgaande diep veneuze trombose; bilaterale diep veneuze trombose; pre-existente chronische veneuze insufficiëntie (CEAP $\geq$ C3); actieve maligniteit; inflammatoire ziekte; zwangerschap; indicatie voor therapeutische trombolysie; contra-indicatie voor een direct orale anticoagulantium

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd

Blindering: Open / niet geblindeerd

Doel: Preventie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 08-12-2020

Aantal proefpersonen: 44

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Venoruton

Generieke naam: Hydroxyrutoside

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-05-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-08-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 26364

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register

EudraCT

CCMO

Ander register

OMON

ID

EUCTR2020-000749-15-NL

NL73142.068.20

NL8365

NL-OMON26364