

Werkzaamheid van de combinatie simvastatine + rifaximine bij patiënten met gedecompenseerde cirrose ter voorkoming van Acut-op-Chronisch Leverfalen (ACLF). - een multicenter, dubbel blind, placebo gecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek

Gepubliceerd: 01-08-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het belangrijkste doel van deze studie is om te onderzoeken of de combinatie van twee verschillende medicijnen, simvastatine en rifaximine, werkzaam is bij de behandeling van patiënten met gedecompenseerde cirrose ter voorkoming van Acut-op-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55488

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LIVERHOPE_EFFICACY

Aandoening

- Overige aandoening
- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

Gedecompenseerde cirrose, vergevorderde cirrose met functieverlies

Aandoening

Cirrose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer)

Overige ondersteuning: Gefinancierd wordt door de Europese Commissie op grond van het Horizon 20/20-programma. het onderzoek wordt gesponsord door het Institut d'Investigacions Biomediques August Pi-Sunyer (IDIBAPS);Barcelona (Spanje).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gedecompenseerde cirrose, LIVERHOPE EFFECTIVITEIT, Rifaximine, Simvastatine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Effectiviteit van behandeling om progressie bij gedecompenseerde cirrose te stoppen, gedefinieerd als het ontstaan van Acuut-op-Chronisch Leverfalen (ACLF) tijdens de behandelingsperiode, bepaald volgens de criteria van Moreau et al., in Gastroenterology 2013

Secundaire uitkomstmaten

- Tijd tot transplantatie-vrije overleving en incidentie
- Ernst van ACLF
- Frequentie van ziekenhuisopnames vanwege complicaties door cirrose
- Ontwikkeling / verslechtering van complicaties door cirrose
- Systemische ontstekingsreactie
- Plasma en urine niveaus van biomarkers
- Vasoactieve hormonen

- Bloedniveaus van bacterieel DNA
- Wijzigingen in samenstelling van fecale microbiom
- Leverfunctie, geëvalueerd door MELD CLIF-C AD en Child-Pugh scores
- Kwaliteit van leven, functionele beoordeling en minimale hepatische encefalopathie, zoals beoordeeld door CLDQ, leverafwijkingsscore en PHES-vragenlijsten
- Stigmatisering bij patiënten zoals beoordeeld door een specifieke vragenlijst
- Verschijning van spiertoxiciteit vastgesteld op basis van specifieke statine-geassocieerde myopathie-vragenlijst
- Genetische polymorfismen van statines membraantransporteur OATP1B1
- Spier- of levertoxiciteit beoordeeld aan de hand van analytische veranderingen
- Type en ernst van aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen
- Genaamde incidentie van ACLF
- Tijd tot algemene overleving en tijd tot aan ziekte gerelateerde overleving

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cirrose vormt het laatste stadium van leverziektes en er bestaat op dit moment geen effectieve behandeling; een levertransplantatie is de enige remedie voor geselecteerde patiënten. Omdat het aantal donororganen voor levertransplantatie beperkt is en strikte transplantatiecriteria worden gehanteerd, bestaat de huidige bestrijding van cirrose uit het behandelen van de complicaties. Er bestaat echter geen effectieve behandeling die de ziekte zelf voorkomt of geneest.

Het belangrijkste doel van deze studie is om te onderzoeken of de combinatie van twee verschillende medicijnen, simvastatine en rifaximine, werkzaam is bij de behandeling van patiënten met

gedecompenseerde cirrose ter voorkoming van Acut-op-Chronisch Leverfalen (ACLF). Een ander doel is te kijken of deze combinatie zorgt voor een verbetering van ontstekingsmarkers bij patiënten met cirrose en voor een verbetering van analytische parameters van progressie van leverziekte.

Doel van het onderzoek

Het belangrijkste doel van deze studie is om te onderzoeken of de combinatie van twee verschillende medicijnen, simvastatine en rifaximine, werkzaam is bij de behandeling van patiënten met gedecompenseerde cirrose ter voorkoming van Acut-op-Chronisch Leverfalen (ACLF).

Een ander doel is te kijken of deze combinatie zorgt voor een verbetering van ontstekingsmarkers bij patiënten met cirrose en voor een verbetering van analytische parameters van progressie van leverziekte.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, multicentrum, dubbelblind, placebo-gecontroleerde studie om de werkzaamheid van orale toediening van simvastatine plus rifaximine bij patiënten met gedecompenseerde cirrose om ziekte progressie en het ontwikkelen van Acut-op-Chronisch Leverfalen (ACLF) te voorkomen.

Twee cohorten van 120 patiënten met gedecompenseerde cirrose worden gerandomiseerd naar:

- 1) simvastatine 20 mg/dag en rifaximine 400 mg/iedere 8 uur
- 2) placebo simvastatine en placebo rifaximine

Patiënten zullen worden behandeld gedurende 12 maanden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Combinatie van twee verschillende medicijnen, simvastatine (20mg of placebo) en rifaximine (400mg of placebo), bij de behandeling van patiënten met gedecompenseerde cirrose.

Inschatting van belasting en risico

Rifaximine is een antibioticum dat is goedgekeurd voor het voorkomen van terugkerende hepatische encefalopathie bij patiënten met cirrose. Het medicijn wordt veel gebruikt bij patiënten met cirrose en een leverfunctiestoornis en heeft een zeer goed veiligheidsprofiel. Omdat het medicijn nauwelijks wordt opgenomen in de grote bloedsomloop, heeft het geen significante wisselwerkingen met andere medicijnen of mogelijke toxiciteit. In bepaalde klinische studies wordt het chronisch gebruik van

rifaximine bij patiënten geassocieerd met een licht verhoogd risico op het ontwikkelen van een bepaald type ontsteking in het maag-darmkanaal (genaamd colitis door Clostridium difficile), maar klinische studies bevestigen dit niet. Een behandeling met rifaximine kan bijwerkingen in het maag-darmkanaal of bepaalde zeldzame allergische reacties veroorzaken. De bijwerkingen zijn echter vaak mild en ernstige bijwerkingen zijn uitzonderlijk.

Simvastatine wordt onder de algemene bevolking veel gebruikt als medicijn voor de behandeling van een te hoog cholesterolgehalte en het voorkomen van hart- en vaatziekten. Simvastatine is een veilig medicijn, aangezien meldingen van bijwerkingen met betrekking tot het gebruik ervan zeldzaam zijn en het medicijn over het algemeen goed getolereerd wordt. Er zijn twee potentiële risico's met betrekking tot het gebruik ervan: één daarvan is het risico op bijwerkingen met betrekking tot de spieren: deze bijwerkingen bestaan over het algemeen uit spierpijn, maar in zeer zeldzame gevallen kunnen deze bijwerkingen verergeren en leiden tot spier necrose (rhabdomyolyse) en een nierfunctiestoornis. Het tweede potentiële risico waar uitgebreid onderzoek naar is gedaan is het risico op levertoxiciteit statines kunnen een kortstondige verhoging van leverenzymen veroorzaken, maar deze verhoging is gering en van voorbijgaande aard en wordt niet in verband gebracht met een leverfunctiestoornis. Er zijn echter enkele zeer zeldzame gevallen bekend van ernstige levertoxiciteit.

Het afnemen van bloed kan gepaard gaan met ongemak en kan een tijdelijke blauwe plek veroorzaken. Er zal alles aan worden gedaan om dit tot een minimum te beperken.

Contactpersonen

Publiek

IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer)

Roselló 149-153
Barcelona 08036
ES

Wetenschappelijk

IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer)

Roselló 149-153
Barcelona 08036
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)

1. Leeftijd ≥ 18 jaar oud.
2. Cirrose gedefinieerd door standaard klinische criteria en echografische bevindingen en/ of histologie. Cirrose van elke etiologie kan worden geïnccludeerd. Patiënten met cirrose als gevolg van auto-immune hepatitis moeten op een stabiele dosis corticosteroiden staan van ≥ 3 maanden voorafgaand aan inclusie.
3. Child-Pugh B of C-patiënten (tot 12 punten).
4. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve zwangerschapstest hebben voorafgaand aan inclusie en akkoord gaan met zeer effectieve anticonceptie: spiraaltje, bilaterale eileidersafsluiting, gesteriliseerde partner of seksuele onthouding (alleen indien onthouding van heteroseksuele omgang gedurende de periode van twaalf maanden van de studie en verlengd tot 30 dagen na het einde van de studiebehandeling). Hormonale anticonceptiemethoden zullen worden vermeden vanwege het risico op bijwerkingen en verminderde leverfunctie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten behandeld met statines of rifaximine tot één maand vóór inclusie.
2. Patiënten met contra-indicaties voor gebruik van statines of rifaximine.
3. Bekende overgevoeligheid voor simvastatine of rifaximine (of rifamycinderivaten).
4. Patiënten met CK-verhoging van 50% of meer boven ULN bij inclusie.
5. Patiënten behandeld met krachtige CYP3A4 remmers.
6. Patiënten behandeld met geneesmiddelen met mogelijke interacties met simvastatine.
7. Patiënten met een voorgeschiedenis van myopathie.
8. Patiënten met een voorgeschiedenis van darmobstructie of degenen met een verhoogd risico voor deze complicatie.
9. Patiënten met ACLF volgens de Moreau et al. criteria.
10. Serumcreatinine ≥ 2 mg/dL (176,8 $\mu\text{mol/L}$).
11. Serumbilirubine > 5 mg/dL (85,5 $\mu\text{mol/L}$).
12. INR ≥ 2.5 . Patiënten die anticoagulantia krijgen, worden uitgesloten als de INR-waarden $\geq 3,5$ zijn.
13. Bacteriële infectie binnen 10 dagen voor inclusie..
14. Gastro-intestinale bloedingen binnen 10 dagen voor inclusie.
15. Huidige open hepatische encefalopathie, gedefinieerd als graad II-IV hepatische encefalopathie volgens naar de New-Haven-classificatie.
16. Patiënten met een actief hepatocellulair carcinoom of een voorgeschiedenis van hepatocellulair carcinoom in remissie voor minder dan zes maanden voor uninodulair HCC of minder dan 12 maanden voor multinodulaire HCC binnen de Milan criteria.
17. Patiënten op antivirale therapie voor HCV of tijdens de laatste 6 maanden.
18. Ernstige alcoholische hepatitis die behandeling met corticosteroïden vereist (Maddrey's Discriminant function ≥ 32 en/of ABIC score > 6.7).
19. Patiënten met een actief alcoholgebruik van meer dan 21 eenheden per week.
20. HIV-infectie.
21. Patiënten met in de voorgeschiedenis een significante extra leveraandoening met een verminderde kortetermijn prognose, inclusief congestief hartfalen New York Heart Association Grade III/IV, COPD GOLD >2 , chronische nierziekte met serumcreatinine >2 mg/dL of onder niervervangingstherapie.
22. Patiënten met huidige extra lever maligniteiten waaronder solide tumoren en hematologische aandoeningen.
23. Zwangerschap of borstvoeding.gevend
24. Patiënten geincludeerd in klinisch onderzoek binnen 1 maand voor inclusie.
25. Patiënten met psychische ongeschiktheid, taalbarrière, slechte sociale ondersteuning of een

andere reden overwogen door de onderzoeker, met uitsluiting van voldoende begrip,
samenwerking of naleving in de studie.
26. Geen geïnformeerde toestemming te geven.
27. Creatinineklaring <30 ml / min
28. Patiënten met cirrose als gevolg van cholestatische leverziekte kunnen alleen in de studie worden opgenomen als zij klinische decompensatie van cirrose vertonen (d.w.z. ascites).
29. Patiënten met eerdere orgaantransplantatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-01-2019
Aantal proefpersonen:	28
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Rifaximine
Generieke naam:	Rifaximine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Simvastatine

Generieke naam: Simvastatine
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2021
Soort:	Amendement
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	EUCTR2018-001698-25-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03780673
CCMO	NL66707.018.18