

ACT geleide heparinisatie tijdens open abdominaal aorta aneurysma (AAA) herstel

Gepubliceerd: 21-01-2020 Laatste bijgewerkt: 30-11-2024

Bewijzen dat ACT geleide heparinisatie zal resulteren in veilige en optimale antistolling tijdens open herstel van het abdominaal aorta aneurysma (AAA). De hypothese is dat ACT geleide heparinisatie zal leiden tot minder trombo-embolische...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Aneurysmata en arteriae dissecantia
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55676

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ACTION-1

Aandoening

- Aneurysmata en arteriae dissecantia

Synoniemen aandoening

aneurysma aortae abdominalis, verwijde lichaams slagader in de buik

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Dijklander Ziekenhuis

Overige ondersteuning: ZonMW, Academisch Medisch Centrum, Dijklander Ziekenhuis, Medtronic B.V., Vrije Universiteit Medisch Centrum

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: abdominaal aorta aneurysma herstel, geactiveerde-stollings-tijd (ACT), heparine, trombo-embolische complicaties

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten: Gecombineerde incidentie van alle trombo-embolische complicaties (TEC) en de alle-oorzaken mortaliteit, binnen 30 dagen of tijdens dezelfde opname in het ziekenhuis voor de index operatie. TEC zijn: elke complicatie veroorzaakt door trombus of embolus peri-operatief, inclusief maar niet exclusief: myocard infarct, ischemie van het been, diep veneuze trombose, darm-ischemie, TIA/CVA, graft trombose, per-operatieve trombus waarvoor embolectomie of redo van een anastomose noodzakelijk, trombus of embolus in organen en elke andere perifere trombus. Incidentie van bloedingcomplicaties volgens de ECABG classificatie, graad 1 en hoger: per- of post-operatieve transfusie van 2 of meer eenheden bloed, transfusie van plaatjes, transfusie van fresh frozen plasma of re-operatie voor bloeding tijdens opname.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten: complicaties (niet-TEC), binnen 30 dagen of in dezelfde opname, zoals gedefinieerd door DSAA en de Suggested Standards for reports on Aneurysmal disease: alle complicaties die heroperatie nodig maken, langere opname-duur, alle andere complicaties, incidentie van nierschade zoals gedefinieerd door RIFLE criteria: stijging van kreatinine van meer dan 100% of afname eGFR van meer dan 50%. Allergische reacties. ACT waarden (in de interventie groep), totale heparine dosering, protamine toediening en dosering.

Per-operatief bloedverlies, bloedtransfusies hetzij autoloog of homolog, andere bloedproducten toediening, totale operatieduur, klemtijd aorta, gebruik van ondersteunende hemostatische producten, opname duur (inclusief IC opname duur). Relatie ACT met anti-XA -meting. Gezondheidsstatus door middel van EQ-5D-5L. Economische en gezondheidszorg kosten evaluatie door middel van IMCQ, IPCQ en "out-of-pocket" uitgaven.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Vaatziekten, zowel dilaterend als stenoserend, dragen veel bij aan morbiditeit en mortaliteit in Nederland. Dit, ondanks dat de behandel technieken fors verbeterd zijn in de afgelopen decennia. Heparine (ongefractioneerd) wordt al 70 jaar wereldwijd gebruikt bij elke open of endovasculaire niet-cardiale arteriële procedure (NCAP) door vaatchirurgen. Heparine wordt gebruikt als een peri-procedureel anti-tromboticum om de stolling van bloed te voorkomen en daardoor arteriële trombo-embolische complicaties (TEC) te verminderen. Deze TEC zijn o.a. myocardinfarct, hersen-infarct, darm-ischemie en perifere trombo-embolieën. Het gebruik van heparine heeft tegelijkertijd ook een groot nadeel: de verlengde stolling van bloed geeft kans op meer bloedverlies, verlengd de tijd tot hemostase en kan een verhoging geven van het aantal bloedingscomplicaties. Deze complicaties kunnen mild zijn, zoals hematoom of pijn, maar kunnen ook leiden tot (extra) bloedtransfusies of chirurgische re-exploratie en zelfs levensbedreigende bloedingen.

Door het smalle evenwicht tussen trombose en bloedingen vereisen arteriële procedures precisie techniek en een adequaat niveau van antistolling. Een ander bijkomend nadelige eigenschap van heparine is dat het een niet exact voorspelbaar effect heeft in de individuele patiënt. De moleculaire structuur van heparine creëert een variabel effect, hetgeen ook resulteert in een verschil in effectiviteit tussen verschillende merken maar tussen verschillende batches van hetzelfde merk. Dit deels onvoorspelbare effect van heparine in de individuele patiënt kan schadelijk zijn.

In Europa, het Verenigd Koninkrijk en in een groot deel van de USA en de rest van de wereld wordt heparine toegediend tijdens de procedures in de vorm van een gestandaardiseerde bolus in elke patiënt. De meest gebruikte dosering is 5 000 IU, ongeacht geslacht, lichaamsgewicht, type procedure of duur van de ingreep. Bij alle cardiale interventies, open of endovasculair en met of zonder gebruik hart-long machine, wordt wereldwijd het effect van de toegediende

heparine standaard gemeten. In de literatuur is overtuigend bewijs te vinden dat dit effect meten het beste kan met de ACT, de geactiveerde stollingstijd. Dit meten van het effect verhoogd de veiligheid van de interventie voor de individuele patiënt. En dit resulteert weer in betere patiënt gerelateerde uitkomstmaten. Verbazingwekkender wijs hebben vaatchirurgen deze meting van de ACT nooit overgenomen in hun dagelijkse praktijk bij niet-cardiale arteriële procedures.

In Nederland is een studiegroep gevormd in 2014, CAPPA: Consensus on Arterial Peri-Procedural Anticoagulation ten einde inzicht en consensus te verkrijgen over dit onderwerp. Na 2 systematische reviews en uitgebreide enquêtes over de dagelijkse praktijk, concludeerde deze groep dat ACT meten tijdens NCAP zou moeten. Dit om de patiënt te voorzien van op maat gesneden en veilige periprocedurele antistolling. Dit zou moeten leiden tot betere resultaten tijdens NCAP, verbeterde patiënt gerelateerde uitkomstmaten en minder schade voor de patiënt.

In een consortium van 5 grote opleidingsziekenhuizen (universitair en perifeer) is een studie gestart om de haalbaarheid en veiligheid van ACT meten tijdens NCAP aan te tonen (MANCO, NTR nr. 6973, ClinicalTrials.gov M016-045). De infrastructuur hiervoor opgezet om onderzoek te kunnen doen bleek effectief. Resultaten bij meer dan 500 patiënten laten zien dat ACT meten veilig en adequaat geïntroduceerd kan worden op de operatiekamer of angiosuite. De resultaten leidden tot aanpassingen van protocollen om de patiënt individuele en veilige antistolling te geven tijdens NCAP. Deze antistolling gebeurde op geleide van de ACT. Een doel ACT van 200-220 secondenprot lijkt optimaal te zijn. Literatuur bij cardiale ingrepen laat zien dat zelfs een ACT van 250-300 veilig is. Bij hogere ACT waarden ontstaan ook meer bloedingscomplicaties. In onze populatie van de MANCO studie bleek een uitgang ACT te bestaan van 132 +/- 16.

Volgende stap zal zijn het uitvoeren van een grote (inter)nationale multicenter trial om level 1 bewijs te geven dat ACT geleide heparinisatie resulteert in minder TEC zonder meer bloedingscomplicaties dan de standaard bolus heparine zonder ACT meting. Dit zal geëvalueerd worden tijdens open abdominale aneurysma chirurgie (AAA), DSAA classificatie C: aneurysmata onder de arteria mesenterica superior (AMS). DSAA is de Dutch Surgical Aneurysm Audit, een verplichte database voor alle Nederlandse vaatchirurgen die patiënten met een AAA behandelen. De open behandeling van het AAA bestaat uit een bijna volledig gestandaardiseerde zorg betreffende indicatie, techniek van operatie en peri-operatieve zorg. De ontbrekende kennis over heparine effect tijdens NCAP, staat hoog op de kennis hiaten agenda van de NVvH en NVvV, gesteund door FMS. Deze gremia hebben volledige steun aan dit onderzoek toegezegd, evenals steun aan de uitbreiding van het consortium van ziekenhuizen die gezamenlijk gestructureerd wetenschappelijk onderzoek (gaan) doen. De ACTION-1- studie zal in 14 ziekenhuizen in Nederland opgestart worden. Na het opstarten van de studie zullen ook nog andere ziekenhuizen in Nederland en mogelijk ook een ziekenhuis in Denemarken, Duitsland en Nieuw-Zeeland aan de studie gaan deelnemen.

De steun van de NVvH en de NVvV garandeert ook snelle verspreiding van de resultaten en implementatie direct in nieuwe richtlijnen. deel van de ZonMw grant zal gebruikt worden voor het verstevigen en uitbreiden van het consortium, zodat deze trial en daarop volgende direct uitgevoerd zullen kunnen worden.

Doel van het onderzoek

Bewijzen dat ACT geleide heparinisatie zal resulteren in veilige en optimale antistolling tijdens open herstel van het abdominaal aorta aneurysma (AAA). De hypothese is dat ACT geleide heparinisatie zal leiden tot minder trombo-embolische complicaties (TEC) zonder dat dit zal leiden tot meer bloedingscomplicaties. Dit alles afgezet tegen de standaard bolus van 5 000 IU heparine met een enkele ACT meting. De vermindering van TEC zal leiden tot minder morbiditeit, minder re-operaties, hiermee de kwaliteit van leven van de patiënt verbeterend. Ook de efficiency en kwaliteit van vasculaire zorg zal dan verbeteren. Ook zal minder TEC leiden tot minder mortaliteit. De resultaten van ACT geleide heparinsatie zullen bij een positief resultaat direct verwerkt worden in (inter)nationale richtlijnen.

Onderzoeksopzet

Internationaal multi-center randomised controled trial. Rapportage en opzet volgens CONSORT 2010. Patiënten zullen geblindeerd zijn voor de toegewezen behandeling. Patiënten zullen gerandomiseerd worden d.m.v. computer (CASTOR EDC) met een random blok randomisatie 2, 4, 6. De randomisatie wordt gestratificeerd per deelnemend centrum.

Onderzoeksproduct en/of interventie

ACT-geleide heparinisatie tijdens open chirurgie van de abdominale aneurysma van de aorta.

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke voordeel: verlaging van het risico op thrombo-embolische complicaties en overlijden in de ACT-gemeten groep.

Mogelijk risico in de ACT-gemeten groep: een hoger risico op bloedingscomplicaties. Een ACT waarde van 200-220 seconden en het gebruik van protamine is bewezen veilig.

Metingen:

Onder algehele narcose wordt een bloedsample afgenomen uit een arteriële lijn in de pols. Een arteriële lijn is onderdeel van de standaard procedure bij deze operatie.

Er wordt in totaal max. 48 ml bloed afgenomen voor de ACT-metingen in de

interventie-arm. Dit brengt bij volwassen patiënten geen extra risico met zich mee. Bij patiënten in de niet ACT-groep wordt vlak voor het eind van de operatie één maal een ACT-meting uitgevoerd (max. 5 ml).

Deelname betekent voor de patiënt ook:

- het invullen van 5 korte vragenlijsten: preoperatief, na 1 week, na 4 weken en na 3 en 6 maanden postoperatief.
- het invullen van langere vragenlijsten: één vragenlijst na 3 maanden en twee na 6 maanden.
- kort telefonisch contact na 30-35 dagen (max. 5 minuten)

Contactpersonen

Publiek

Dijklander Ziekenhuis

Maelsonstraat 3
Hoorn 1624NP
NL

Wetenschappelijk

Dijklander Ziekenhuis

Maelsonstraat 3
Hoorn 1624NP
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- In staat om in de lokale taal van de onderzoeksinstelling te spreken en te lezen
- Patiënten ouder dan 18 jaar gepland voor electieve, open hersteloperatie van een iliacaal of abdominaal aorta-aneurysma distaal van de AMS (DSAA-segment C).
- Implantatie van een buis of een bifurcatieprothese.
- Transabdominale of retroperitoneale chirurgische benadering van het aneurysma.
- In staat en bereid om geïnformeerde toestemming te geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Niet in staat om geïnformeerde toestemming te geven.
- Eerdere (endovasculaire) interventie van de abdominale aorta (eerdere operaties van andere delen van de aorta of de iliacale arteriën zijn geen exclusiecriteria)
- Voorgeschiedenis van stollingsstoornissen, heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT), allergie voor heparine of trombocytopathologie
- Verminderde nierfunctie met EGFR van minder dan 30 ml / min.
- Acute interventies.
- Hybride interventies.
- Bindweefselaandoening.
- Dubbele anti- bloedplaatjes therapie dat niet tijdelijk kan worden gestopt.
- Levensverwachting korter dan 2 jaar
- Ontstoken, mycotische of geïnfecteerde aneurysmata
- Allergie voor viseiwit of protamine

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Enkelblind
Controle:	Actieve controle groep

Doel: Preventie

Deelname

Nederland
Status: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 02-03-2020
Aantal proefpersonen: 620
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Heparine-Leo
Generieke naam: Heparine-Leo
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-01-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-02-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-05-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-05-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-07-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2024
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	EUCTR2018-003393-27-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04061798
CCMO	NL66759.029.19