

# Lage INR om bloeding te minimaliseren bij mechanische hartkleppen

Gepubliceerd: 14-12-2021 Laatste bijgewerkt: 19-08-2024

Het doel in de voorhoedefase van de LIMIT-studie is om de haalbaarheid te beoordelen van het werven van 400 proefpersonen gedurende ongeveer 3 jaar in 5 centra. De doelstellingen van de volledige studie zijn het evalueren van de veiligheid en...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestart       |
| <b>Type aandoening</b>      | Hartklepaandoeningen  |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON56927

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

LIMIT

### Aandoening

- Hartklepaandoeningen

### Synoniemen aandoening

bloeding post-mechanische klepvervanging; tromboembolie post-mechanische klepvervanging.

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Population Health Research Institute

**Overige ondersteuning:** Canadian Institute of Health Research

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** INR-streefbereik, Mechanische kleppen, Orale vitamine K-antagonist

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de incidentie van ernstige bloedingen.

### Secundaire uitkomstmaten

De belangrijkste secundaire uitkomst is alle trombose/trombo-embolie

(samengesteld uit ischemische beroerte, systemische trombo-embolie, kleptrombose). Andere secundaire uitkomsten zijn onder meer:

- 1) Sterfte door alle oorzaken (geselecteerde in plaats van cardiovasculaire mortaliteit, omdat oorzaakspecifieke mortaliteit vaak moeilijk vast te stellen of te definiëren is in complexe cardiovasculaire patiënten bij wie multi-end-orgaandisfunctie gepaard kan gaan met cardiovasculaire achteruitgang)
- 2) Allemaal bloeden
- 3) Kleine bloeding
- 4) Alle slag
- 5) Ischemische beroerte:
- 6) Hemorragische beroerte
- 7) Type 1, 2 of 3 myocardinfarct
- 8) Systemische trombo-embolie
- 9) Kleptrombose
- 10) Longembolie
- 11) Diepe veneuze trombose
- 12) Nieuwe nierfunctievervangende therapie

13) Tijd in therapeutisch bereik

14) Percentage patiënten met extreme INR-waarden ( $>4$ )

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Een vitamine K-antagonist is een bloedverdunner die wordt gebruikt om de vorming van bloedstolsels te voorkomen bij patiënten met mechanische hartkleppen. Bloedstolsels kunnen de bloedtoevoer naar de hersenen, het hart of andere delen van het lichaam blokkeren. Mechanische hartkleppen verhogen het risico op bloedstolsels, dus patiënten met een mechanische hartklep moeten een vitamine K-antagonist nemen om hun risico op een beroerte en andere bloedstolselgerelateerde problemen te verminderen.

De mate waarin een vitamine K-antagonist 'werkt' verschilt van persoon tot persoon, en daarom wordt de dosering bepaald door de reactie van elke persoon op het medicijn te meten als een 'international normalized ratio' of INR. Een patiënt met een INR van meer dan 1,0 heeft bloed dat meer tijd nodig heeft om te stollen dan gemiddeld, en toenemende INR-waarden vertegenwoordigen een toenemende tijd die nodig is om bloed te stollen. Hoewel een INR van meer dan 1,0 het stollingsrisico verlaagt, verhoogt het ook het bloedingsrisico. Het is belangrijk om deze risico's zorgvuldig af te wegen. Specifieke INR-doelen worden aanbevolen voor patiënten met een mechanische hartklep, maar deze aanbevelingen verschillen tussen wetenschappelijke groepen en zijn gebaseerd op bewijs van lage kwaliteit. Recente studies suggereren dat een lager INR-doelbereik dan momenteel wordt aanbevolen veilig kan worden gebruikt. Een laboratoriumonderzoek toonde aan dat warfarine de vorming van bloedstolsels op mechanische hartkleppen effectief voorkomt zolang de INR 1,5 of hoger is. Twee klinische onderzoeken van gemiddelde omvang toonden aan dat een INR-streefbereik van 1,5-2,5 resulteerde in minder bloedingen dan het gebruikelijke hogere streefbereik zonder toename van de vorming van bloedstolsels of beroerte bij patiënten met een nieuwer klepmodel. Of we een lager INR-doelbereik kunnen gebruiken voor patiënten met een mechanische aortaklep, blijft controversieel.

Het doel van dit onderzoek is om uit te zoeken of een lager INR-streefbereik (1,5 tot 2,5) resulteert in lagere bloedingspercentages in vergelijking met de huidige richtlijn aanbevolen INR-streefwaarde bij patiënten met mechanische kleppen. Het onderzoek zal ook bevestigen dat een lagere doel-INR voldoende bescherming tegen bloedstolsels biedt.

### Doel van het onderzoek

Het doel in de voorhoedefase van de LIMIT-studie is om de haalbaarheid te beoordelen van het werven van 400 proefpersonen gedurende ongeveer 3 jaar in 5 centra.

De doelstellingen van de volledige studie zijn het evalueren van de veiligheid en werkzaamheid van een algemeen, lager INR-doelbereik bij patiënten met mechanische aortakleppen met twee kleppen

## **Onderzoeksopzet**

De LIMIT-studie is een prospectieve, gerandomiseerde, open-label, geblindeerde, multicenter klinische studie.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Alle ingeschreven patiënten krijgen al een VKA volgens de gebruikelijke zorg. De interventiegroep krijgt een dosis die is getitreerd om een >>INR-doel van 1,5 tot 2,5 te bereiken. De controlegroep krijgt een dosis die getitreerd is om het huidige, door de richtlijn aanbevolen INR-bereik te bereiken. Orale VKA dosering en INR frequentie monitoring zal plaatsvinden onder regie van de lokale antistollingskliniek. We zullen minimaal 10 INR-metingen per jaar of minimaal verplicht stellen (een specifiek doseringsalgoritme van 6 weken of een INR-bewakingsschema).

## **Inschatting van belasting en risico**

Bij patiënten die aan het lagere INR-streefbereik zijn toegewezen, kan het risico op het ontwikkelen van een bloedstolsel verhoogd zijn. Bloedstolsels kunnen losraken van de plaats waar ze zich ontwikkelen en naar andere delen van het lichaam reizen, waar ze de bloedstroom kunnen blokkeren en een beroerte, hartaanval of ischemie van de darmen of ledematen kunnen veroorzaken. Op basis van eerdere onderzoeken die geen verhoogd risico op de vorming van bloedstolsels hebben waargenomen bij patiënten die zijn toegewezen aan een lager INR-doelbereik, zijn wij echter van mening dat dit risico erg klein is.

Patiënten kunnen al dan niet direct baat hebben bij deelname aan deze studie. Als hun INR-streefbereik wordt verlaagd als onderdeel van het onderzoek, kan dit het risico op bloedingen verminderen.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Population Health Research Institute

Bar 237  
Hamilton L8L 2X2  
CA

## Wetenschappelijk

Population Health Research Institute

Bar 237  
Hamilton L8L 2X2  
CA

## 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) U heeft  $\geq 3$  maanden geleden een mechanische klepvervanging gehad in de aortapositie
- 2)  $\geq 18$  jaar oud zijn op het moment van inschrijving
- 3) Zorg voor schriftelijke geïnformeerde toestemming (van de patiënt of een vervangende beslisser)

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Een tweede geïmplanteerde mechanische hartklep (elke positie)
- 2) Ondergrens van het geplande INR-bereik is minder dan 2,0
- 3) Zwanger of verwacht zwanger te worden tijdens de follow-up van het onderzoek

# Onderzoeksopzet

## Opzet

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Fase onderzoek:  | 3                       |
| Type:            | Interventie onderzoek   |
| Onderzoeksmodel: | Anders                  |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd          |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd |
| Controle:        | Actieve controle groep  |
| Doel:            | Behandeling / therapie  |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestart       |
| (Verwachte) startdatum: | 15-12-2023            |
| Aantal proefpersonen:   | 120                   |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | acenocoumarol                                          |
| Generieke naam: | acenocoumarol                                          |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Fenprocoumon Sandoz                                    |
| Generieke naam: | Fenprocoumon Sandoz                                    |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                 |                  |
|-----------------|------------------|
| Goedgekeurd WMO |                  |
| Datum:          | 14-12-2021       |
| Soort:          | Eerste indiening |

|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 13-10-2022                                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 21-07-2023                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 11-03-2024                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 28-05-2024                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| 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**

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

**ID**

EUCTR2019-004975-37-NL

NCT036362

NL78645.078.21