

Een Europese klinische studie naar het effect van genetische factoren op de antistollingsbehandeling met cumarines

Gepubliceerd: 02-03-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Bepalen of doseren volgens een genetisch doseeralgoritme het percentage van de tijd waarbij de INR in de therapeutische range is tijdens antistollingstherapie met fenprocoumon vergroot wordt als het vergeleken wordt met een doseeralgoritme dat deze...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON32884

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EU-PACT studie

Aandoening

- Hartritmestoornissen
- Embolieën en trombose

Synoniemen aandoening

Boezem fibrilleren, Trombose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Utrecht

Overige ondersteuning: European Community's Seventh Framework Programme; grant agreement number: HEALTH-F2-2009-223062

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cumarines, Doseringsalgoritme, Farmacogenetica, Fenprocoumon

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het percentage tijd in de therapeutische INR range (2-3) in de eerste 3 maanden van de antistollingsbehandeling.

Secundaire uitkomstmaten

1. Tijd tot en aantal patiënten met een INR groter dan 4 (overdosering)
2. Percentage tijd boven INR 4
3. Percentage tijd onder INR 1,5 (onderdosering)
4. Tijd tot behalen therapeutische INR, gedefinieerd als de tijd totdat de eerste INR binnen de therapeutische range (INR 2-3) is, gegeven dat een INR meer dan 1 week later nog steeds binnen de range is.
5. Tijd tot het behalen van een stabiele dosering, gedefinieerd als tijd tot het bereiken van een INR binnen de target range voor een periode van minimaal 3 weken met een verschil van minder dan 10% in de dosering.
6. Tijd tot en aantal minor and major bloedingen
7. Tijd tot en aantal recidieve trombosen
8. Incidentie van overgevoeligheid, gedefinieerd als minder dan 1,5 mg fenprocoumon/dag bij stabiele dosering binnen de therapeutische range.
Patiënten die geneesmiddelen gebruiken die de cumarinewerking verminderen worden uitgesloten van de overgevoelige groep.
9. Incidentie van resistentie, gedefinieerd als meer dan 6 mg fenprocoumon/dag bij stabiele dosering binnen de therapeutische range. Patiënten die

geneesmiddelen gebruiken die de cumarinewerking potentiëren worden uitgesloten van de resistentiegroep.

10. Aantal dosisaanpassingen

11. Bruikbaarheid van het genotypeer instrument

12. Kwaliteit van leven, bepaald met de EQ-5D vragenlijst

13. Kosteneffectiviteit van genotype-geleid doseren voor elke cumarine vergeleken met niet genotype geleid doseren.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De smalle therapeutische breedte en de grote variabiliteit in doseringsbehoefte tussen patiënten zorgen voor een moeilijk voorspelbare respons op cumarine derivaten. Daarom moeten patiënten regelmatig gecontroleerd worden om bijwerkingen te voorkomen en om te zorgen dat de behandeling effectief is. Polymorfismen in cytochroom P450 2C9 (CYP2C9) en vitamine K epoxide reductase complex 1 (VKORC1) verklaren samen ongeveer 40% van de dosisbehoefte variabiliteit tussen patiënten. Tot op heden zijn er verschillende farmacogenetische doseer algoritmes ontwikkeld, voornamelijk voor warfarine. Echter, het mogelijke voordeel van deze doseeralgoritmes in termen van veiligheid en klinische toepasbaarheid zijn nog niet adequaat onderzocht in randomized controlled trials.

Doel van het onderzoek

Bepalen of doseren volgens een genetisch doseeralgoritme het percentage van de tijd waarbij de INR in de therapeutische range is tijdens antistollingstherapie met fenprocoumon vergroot wordt als het vergeleken wordt met een doseeralgoritme dat deze genetische informatie niet bevat. Secundaire uitkomsten omvatten kosten-effectiviteit, aantal trombo-embolische en bloedingsgebeurtenissen, tijd om een stabiele dosering te bereiken en aantal suprathérapeutische INR pieken.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een twee-armige, enkelblinde, gerandomiseerde gecontroleerde studie. In de interventiearm worden patiënten die antistollingsbehandeling met

warfarine (Verengd Koninkrijk, Zweden), acenocoumarol (Nederland, Griekenland, Spanje) of fenprocoumon (Nederland, Duitsland, Oostenrijk) gaan gebruiken, gedoseerd volgens een geneesmiddelspecifiek genetisch doseeralgoritme, die gebaseerd is op genetische informatie, klinische data en in de monitor-fase voorafgaande INR. In de andere arm (controle arm) worden patiënten gedoseerd volgens een algoritme dat geen genetische informatie bevat. De follow-up periode bedraagt 3 maanden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden volgens een nieuw ontwikkeld doseeralgoritme gedoseerd.

Inschatting van belasting en risico

Belasting: 7 extra bloedmonsters (33 mL) worden van elke participant afgenomen bij de start van de studie en 3 (15mL) bij de laatste visite. Patiënten dienen 8 visites te maken aan de trombosedienst/prikpoli op vooraf vastgelegde dagen en ze worden gevraagd om voorafgaand aan 6 visites vragenlijsten in te vullen (totale duur: 90 minuten).

Risico: Er wordt verwacht dat de beide doseeralgoritmen het percentage tijd dat patiënten een INR binnen de therapeutische range hebben toeneemt (waarbij het algoritme met genetische informatie dit nog beter zal doen dan het algoritme in de controlearm) waardoor het bloedingsrisico afneemt zonder dat er een toename van het risico op trombo-embolieën is.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Utrecht

Sorbonnelaan 16, PO box 80082
3508 TB Utrecht
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Utrecht

Sorbonnelaan 16, PO box 80082
3508 TB Utrecht
NL

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. Nieuw gediagnosticeerde patiënten met veneuze trombo-embolie of boezem fibrilleren die behandeling met fenprocoumon nodig hebben voor minimaal 12 weken en een target INR in de lage intensiteits groep (in Nederland 2,5-3,5).
2. Ouder dan 18 jaar
3. Mogelijkheid om aanwezig te zijn bij de visites
4. Getekende toestemmingsverklaring

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Abnormale stolling bij baseline (bij minimaal 1 van de volgende situaties):
 - a. INR $>1,5$
 - b. $<100 \times 10^9$ bloedplaatjes per liter bloed
 - c. verlengde APTT (>1.3 in vergelijking tot referentiewaarde)
2. Kunst-hartklep
3. Wilsonbekwaam
4. Bekend genotype van CYP2C9 of VKORC1 bij start van de studie
5. Eerder behandeld met een cumarine
6. Zwanger of borstvoedend
7. Ongeschikt voor deelname door onder andere bijkomende lichamelijke (bv vergevorderd stadium kanker, dementie) of psychische (ernstige depressie etc) ziekten.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Enkelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	19-10-2010
Aantal proefpersonen:	610
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Acenocoumarol
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2011

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR2009-016994-13-NL
CCMO	NL29816.058.09