

Preventie van hepatische encefalopathie door toediening van rifaximine en lactulose in patienten met levercirrose die een transjugulaire intrahepatisch portosystemische shunt plaatsing ondergaan: een multicenter, gerandomiseerd, dubbel blind, placebogecontroleerd onderzoek. De PEARL trial

Gepubliceerd: 07-01-2019 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512040-28-01 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het verlagen van de incidentie van post-TIPS HE.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55418

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De PEARL trial

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

hepatische encefalopathie, verwardheid bij levercirrose

Aandoening

hepatische encefalopathie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Subsidie ZonMw programma Goed Gebruik Geneesmiddelen.,Norgine

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: hepatische encefalopathie, preventie, rifaximine, transjugulaire intrahepatische portosystemische shunt

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De incidentie van post-TIPS OHE in de eerste 3 maanden na TIPS plaatsing.

substudie 1:

- microbiota-host interactie bij TIPS plaatsing

substudie 2:

- Vergelijken van de activatie status, immunologische en metabole functie van circulerende monocysten/macrofagen van patienten met alcoholische levercirrose (ALD)

Secundaire uitkomstmaten

- 90 dagen mortaliteit.

- transplantatie vrije survival
- ontwikkelen van een tweede episode van OHE in de eerste 3 maanden na TIPS plaatsing
- ontwikkelen van OHE tussen 3 en 12 maanden na TIPS plaatsing
- tijd tot ontwikkelen van OHE of MHE episode(s)
- verandering in PHES, S-ANT1 test gedurende baseline, week 4, week 12 en week 52
- verschil in Liver Frailty Index score van week 12 en week 52, vergeleken met baseline
- verschil in moleculaire compositie van perifeer / portaal bloed tijdens TIPS plaatsing
- verschil in moleculaire compositie van perifeer bloed, op baseline, week 12 en week 52
- kwaliteit van leven
- kosteneffectiviteit

substudie 1:

- relatie post-TIPS HE en microbiota
- relatie post-TIPS HE en inflammatoire en circulatoire en endotheliale functie
- relatie post-TIPS HE en acute decompensatie/ACLF of mortaliteit en microbiota
- relatie post-TIPS HE en acute decompensatie/ACLF of mortaliteit en inflammatoire en circulatoire en endotheliale functie

substudie 2:

- * Identificatie van bacteriele producten, in portaal en systemisch bloed van patienten met ALD
- * Identificatie van inflammatoire cytokines in de lever van patienten met gedecompenseerde levercirrose die TIPS plaatsing ondergaan.
- * Bepalen van pre- en post-TIPS immunologische factoren die voorspellend kunnen zijn voor post-TIPS HE
- * Bepalen van de activatie status, cytokine response, immunologische en metabole functie van circulerende monocytën in perifeer bloed van patienten met acute alcoholische hepatitis, acuut of chronische leverfalen en de correlatie met overleving.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hepatische Encefalopathie (HE) is een neuropsychiatrische aandoening, veroorzaakt door leverfalen of portosystemische shunting van bloed langs de lever. HE manifesteert zich als een spectrum van neurologische en psychiatrische afwijkingen. De klinische gradering van de ernst van HE wordt vastgelegd volgens de West-Haven criteria (graad I-IV). Klinisch manifeste HE (vanaf graad II) zorgt voor meer en langdurige ziekenhuisopnames en verlaagt de kwaliteit van leven. Patiënten kunnen last krijgen van vergeetachtigheid, concentratieproblemen, desoriëntatie, hallucinaties, moeite met spraak of schrijven, slechte coördinatie en zelfs verlies van bewustzijn.

Lactulose wordt gegeven om HE te behandelen en een recidief tegen te gaan. Indien dit onvoldoende werkt kan er rifaximine worden toegevoegd aan de behandeling. Dit is een zeer slecht resorbeerbaar antibioticum, wat met name in het lumen van de dunne darm een belangrijke rol speelt. Het is van invloed op de bacteriële samenstelling en stimuleert de biotransformatie capaciteit (omzetting en uitscheiding van schadelijke stoffen) van enterocyten.

Portale hypertensie is een veel voorkomende complicatie van levercirrose.

Complicaties hiervan zijn (refractaire) ascites en bloedingen uit oesofagus- of maagvarices. Een Transjugulaire Intrahepatische Portosystemische Shunt (TIPS) is een zeer effectieve interventie om deze complicaties te verhelpen. Helaas ontwikkelen patiënten in 33% van de gevallen een post-TIPS HE. Er is momenteel geen profylactische behandeling om dit te voorkomen, terwijl lactulose en rifaximine wel een bewezen therapie zijn voor secundaire preventie van HE. Internationale richtlijnen raden profylactische toediening van lactulose en/of rifaximine op dit moment dan ook nog niet aan, maar de invloedrijke Baveno consensus vergaderingen adviseren in hun laatste verslag hier wel verder onderzoek naar te doen.

De Nederlandse Leverpatiënten Vereniging (NLV) is betrokken bij de totstandkoming van het studieprotocol en patiëntinformatiedocumenten.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512040-28-01 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het verlagen van de incidentie van post-TIPS HE.

Onderzoeksopzet

Een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde, studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten in de interventiegroep krijgen 2dd 550mg rifaximine in combinatie met de standaard dosering lactulose toegediend (startdosis 2dd 25mL en vervolgens op geleide van ontlastingsfrequentie, of al eerder voorgeschreven dosering). Behandeling start 72 uur voor TIPS plaatsing en zal na 3 maanden na TIPS plaatsing gestaakt worden. De non-interventiegroep zal placebotabletten en een standaard dosering lactulose toegediend krijgen.

Inschatting van belasting en risico

Studiedeelnemers hebben een minimale extra belasting, vanwege het combineren van studievizites met reguliere controles na TIPS plaatsing. Extra bloedafnames zijn ook in combinatie met reguliere bloedafnames. Psychomotorische testen zijn allemaal non-invasief.

De studiemedicatie is veilig gebleken in de studiepopulatie en bijwerkingen van lactulose zijn dosis gerelateerd en daardoor goed in te stellen.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Amsterdam 1105AZ
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. Electieve TIPS plaatsing voor therapie refractaire ascites of therapie refractaire varicesbloeding:
 - * Refractaire ascites en een of meer van de volgende criteria:
 - i. Niet reagerend op de maximale dosering diuretica (400mg spironolacton en 160mg furosemide).
 - ii. Nierinsufficiëntie (Kreatinine > 135 umol/L) geïnduceerd door diuretica.
 - iii. Electrolyten verstoord (Natrium < 125 mmol/L, Kalium > 5.5 mmol/L) geïnduceerd door diuretica.
 - iv. Niet tolereren van hoge dosering diuretica (b.v. door subjectieve klachten)

van spierkrampen).

* (Therapie refractaire) varices bloedingen, niet reagerend op behandeling met endoscopische band ligatie en/of beta-blokkers, met een hoog risico op falen van endoscopische behandeling:

- i. Patienten met varices bloeding en Child-Pugh C (10-13 punten) cirrose
 - ii. Patienten met varices bloeding, Child-Pugh B en een actieve bloeding tijdens endoscopie
2. Leeftijd * 18 jaar
 3. Bevestigde levercirrose: gedocumenteerd leverbiopt, Fibroscan of een combinatie van de gebruikelijke radiologische en biochemische criteria.
 4. Getekend informed consent formulier

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een absolute contraindicatie voor TIPS plaatsing:
 - a. Medische voorgeschiedenis van HE graad II-IV zonder uitlokkende factor
 - b. Hartfalen NYHA * graad 3
 - c. Hepatocellulair carcinoom (multifocaal of groot of centraal gelegen)
 - d. Systemische infectie / sepsis
 - e. Ernstige pulmonale hypertensie
 - f. Onopgeloste galweg obstructie
 - g. Technische niet haalbaar
 - h. Slechte leverfunctie (MELD score > 20)
2. Gebruik van cyclosporine
3. Levensbedreigende varicesbloeding waarbij direct TIPS plaatsing nodig is
4. Leeftijd > 80
5. Non-cirrotische portale hypertensie
6. Vena portae trombose (hoofdstam)
7. Huidig of recent (<3 maanden) gebruik van rifaximine
8. Ernstig neurologische ziekte zoals Alzheimer of Parkinson
9. Zwanger of borstvoedende gevende vrouw
10. Patienten die weigeren informed consent te tekenen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	28-01-2020
Aantal proefpersonen:	185
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Lactulose
Generieke naam:	Lactulose
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	XIFAXAN
Generieke naam:	rifaximin
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2024

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
Kamer G4-214
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
020 566 7389
mecamc@amsterdamumc.nl

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
CTIS	CTIS2024-512040-28-01
EudraCT	EUCTR2018-004323-37-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04073290
CCMO	NL68205.018.18