

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...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aanpak	Hartklepaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56927

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LIMIT

Aandoening

- Hartklepaandoeningen

Synoniemen aanpak

bloeding post-mechanische klepvervangings; tromboembolie post-mechanische klepvervangings.

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-orgaanfunctie 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 bloedingrisico. 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 ≥ 3 maanden geleden een mechanische klepvervanging gehad in de aortapositie
- 2) ≥ 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:	Geneesmiddel
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