

DAN-WAR-D

Danish Warfarin-Dialysis Study

Blodfortyndende behandling til forebyggelse af slagtilfælde hos patienter med

dialysekrævende kronisk nyresvigt og forkammerflimren:

Et nationalt lodtrækningsforsøg

Protokolresumé

Formål

Forkammerflimren udgør den mest almindelige hjerterytmeforstyrrelse. Ubehandlet er tilstanden forbundet med øget risiko for slagtilfælde og død. Kronisk nyresygdom er forbundet med øget forekomst af forkammerflimren, og patienter med både kronisk nyresvigt og forkammerflimren er ydermere i særlig risiko for slagtilfælde. Forbyggende behandling med blodfortyndende medicin er anbefalet hos patienter med bevaret nyrefunktion, idet behandlingen mere end halverer risikoen for slagtilfælde. Blodfortyndende behandling forebygger slagtilfælde og blodpropsdannelse ved at hæmme blodets størkningsevne, Berettigelsen af blodfortyndende behandling blandt patienter med dialysekrævende kronisk nyresvigt er dog fortsat usikker, idet kronisk nyresvigt og dialyse anses for at særligt disponerede for blødningskomplikationer. Blodfortyndende behandling anvendes fortsat sporadisk, og kun 1/3 af Danske patienter med dialysekrævende kronisk nyresvigt initierer behandling aktuelt.

Studiets formål er at undersøge effekten af blodfortyndende behandling på forebyggelsen af apopleksi blandt patienter med dialysekrævende kronisk nyresvigt og forkammerflimren, herunder at fastslå den optimale behandlingsstrategi for forebyggelse af slagtilfælde blandt dialysekrævende patienter med kronisk nyresvigt.

Metode

Undersøgelsen gennemføres som et nationalt klinisk lodtrækningsforsøg. Deltagende patienter med dialysekrævende kronisk nyresvigt og forkammerflimren rekrutteres fra alle danske dialyseafdelinger. Patienter tildeles ved lodtrækning til enten behandling med blodfortyndende medicin eller ingen behandling. Behandlingen doseres og monitoreres i overensstemmelse med gældende behandlingsvejledninger. Deltagende patienter følges af dialyseafdelingen, og kvalitativt i de nationale sundhedsregistre. Herefter sammenlignes behandlingsstrategiernes betydning for forekomsten af slagtilfælde, blødning, og død.

Der planlægges inklusion af mindst 718 patienter. Deltagerantallet begrundes i styrkeberegning, som tager udgangspunkt i antagelser om, at behandling med blodfortyndende kan reducere risikoen for slagtilfælde fra 6% til 2% årligt.

Forsøgspersoner herunder deltagelses- og udelukkelseskriterier

Kriterier for deltagelse:

- Kronisk nyresvigt og behandling med dialyse > 3 måneder
- Forkammerflimren
- Alder >18 år
- Deltagelsesvillighed
- Skriftligt informeret samtykke

Kriterier for udelukkelse:

- CHA₂DS₂-VASc Score ≤ 1
- Anden indikation for blodfortyndende behandling (blodprop i lungerne <6 måneder, dyb venetrombose <3 måneder, tidligere diagnosticeret forkammerflimren, mekanisk hjerteklapsprotese) - uanset behandling
- Pågående kombinationsbehandling med flere blodpladehæmmende midler
- Kræftsygdom (fraset non-melanom hudkræft) med nylig <1 år, pågående, eller planlagt kurativ eller palliativ kemo-, radio- og/eller kirurgisk terapi
- Endoskopi med mave- eller tolvfingertarmsår <1 måned
- Øsofagusvaricer
- Autoimmune eller genetiske blødningsforstyrrelser
- Alvelig galactoseintolerans, Lapp Lactase mangel eller glucose/galactosemalabsorption
- Planlagt lumbalpunktur
- Cerebrovaskulære malformationer
- Arterielle aneurismer
- Sår (Wagner grad >1)
- Bakteriel endokarditis < 3 måneder
- Pågående blødning
- Ikke-elektiv og / eller ikke-ambulant kirurgi <7 dage
- Hjerneblødning <4 uger.

- Trombocytopeni (blodpladetal $< 100 \times 10^9/L$)
- Svær leversvigt (international normaliseret ratio > 1.5)
- Allergi for warfarin
- Brug af hypericum perforatum / prikbladet perikum
- Graviditet eller amning
- Ukontrolleret blodtryksforhøjelse (gentagne blodtryk $> 180/110$ mmhg)
- Ukontrolleret stofskifte sygdom (thyroidea-stimulerende hormon $< 0.1\mu IU/mL$)
- Pågående deltagelse i andre interventionsstudier af betydning for forsøgets resultater

Bivirkninger, risici og ulemper

Studiets overordnede mål er at undersøge fordele og ulemper forbundet med anvendelsen af blodfortyndende behandling til forebyggelse af slagtilfælde hos patienter med dialysekrævende kronisk nyresvigt og nyopståede forkammerflimren. Studiet tilsigter at sammenligne aktiv behandling med den blodfortyndende medicin Warfarin med ingen behandling. Hvilken behandlingsstrategi den enkelte deltagende patient tildeles bestemmes ved lodtrækning.

Patienter der tildeles ingen behandling vil ikke opleve ulempe i forbindelse med deltagelse i studiet.

Behandling med den blodfortyndende medicin Warfarin er forbundet med begrænset ulempe. Den blodfortyndende behandling med Warfarin er godkendt af Sundhedsstyrelsen til forebyggelse af slagtilfælde blandt patienter med forkammerflimren, og lægemidlet udskrives i overensstemmelse med eksisterende behandlingsprincipper og -retningslinjer. Deltagelse i studiet vil ikke være forbundet med økonomisk ulempe idet den blodfortyndende behandling Warfarin vil blive udleveret gratis til deltagende patienter. Dosering af Warfarin justeres løbende på baggrund af en blodprøve. Deltagende patienter vil derfor få foretaget hyppig blodprøvekontrol med henblik på dosisjustering. Blodprøvekontrol og medicindosering gennemføres i forbindelse med de deltagende patienters vanlige dialysebehandling, hvorved ulempen minimeres.

Blodfortyndende behandling med Warfarin er forbundet med en række kendte bivirkninger og risici herunder øget blødningstendens og overfølsomhedsreaktioner. Sjældne bivirkninger indbefatter blødning fra mave-tarm-kanalen, karbetændelse, hårtab, og hudirritation med vævstab.

Økonomi

Projektet udgår fra Nefrologisk Klinik på Rigshospitalet og er støttet af Hjerteforeningen som bidrager finansiering af løn til studiets koordinerende læge og forskningsinfrastruktur. Undersøgelsen tilsigtes udført som et samarbejde mellem alle nyremedicinske afdelinger i Danmark. Afledte udgifter til blodprøvekontrol afholdes af afdelingerne. Der vil ikke være økonomiske udgifter forbundet med deltagelse for den enkelte patient. Der ydes ikke honorar til deltagende patienter. Ingen involverede læger eller afdelinger modtager økonomisk belønning eller kompensation for deltagelse i studiet.

Resultater

All studiets resultater tilsigtes publiceret i form af en eller flere artikler i anerkendte internationale videnskabelige tidsskrifter med forfatterskab i henhold til Vancouver bestemmelserne. Hovedresultater tilsigtes endvidere offentliggjort som pressemeddelelser på Hjerteforeningens- og Nyreforeningens hjemmeside.

Videnskabetisk redegørelse

Patienter med dialysekrævende kronisk nyresvigt og forkammerflimren er i særlig risiko for slagtilfælde. Internationale behandlingsvejledninger anbefaler gennemgående blodproppsforbyggende behandling med blodfortyndende medicin til patienter med forkammerflimren uanset blødningsrisiko. Patienter med dialysekrævende kronisk nyresvigt antages dog at være særligt disponerede for blødningskomplikationer i forbindelse med Warfarin behandling. Der er dog ikke tidligere gennemført lodtrækningsforsøg, der belyser hvorvidt den øgede blødningsrisiko opvejes af Warfarin behandlingens forebyggende effekt på risikoen for blodprop. Undersøgelsens hypotese er, at anvendelse af blodfortyndende behandling hos patienter med dialysekrævende nyresvigt og nyopstået forkammerflimren er forbundet med større fordel end ulempe. At behandlingen forebygger flere slagtilfælde end den fremkalder betydende blødninger.

Blodfortyndende behandling med Warfarin udgør almindelig klinisk praksis, hvorfor virkninger og bivirkninger er velbeskrevne og velkendte for dialyseafdelingerne. Det påregnes at deltagende afdelinger vil gennemføre

behandlingen i henhold til anerkendte faglige standarder. Samlet vurderes potentielle bivirkninger, ulemper og risici at være acceptable i forhold til studiets formål, herunder de fordele studiets resultater tilbyder i forhold til den fremtidige behandling af denne gruppe patienter.

Undersøgelsen, herunder informering og indhentning af samtykke, påregnes gennemført i overensstemmelse med Helsinki Deklarationen (7. udgave) og retningslinjerne for God Klinisk Praksis. Alle deltagende patienter er beskyttet i henhold til Lov om behandling af personoplysninger og Sundhedsloven. Undersøgelsen er godkendt ved den Regionale Videnskabsetiske Komite i Region Hovedstaden samt Lægemiddelstyrelsen, og anmeldt på www.clinicaltrials.gov.

Samlet forventes undersøgelsen at bidrage med afgørende viden om berettigelsen af blodfortyndende behandling med Warfarin til forebyggelse af slagtilfælde hos patienter med dialysekrævende kronisk nyresvigt og nyopstået forkammerflimren af umiddelbar betydning for eksisterende behandlingsvejledninger på området.

Informeret samtykke

Undersøgelsen gennemføres som et multicenter lodtrækningsforsøg. Der planlægges inklusion af minimum 718 patienter. Patienter informeres mundtligt og skriftligt om forsøgsprotokollen ved fremmøde i forbindelse med dialysebehandling eller -kontrol. Ved orienteringen redegøres i et letforståeligt sprog og uforstyrret om formål, potentielle bivirkninger, risici og ulemper, ret til bisidder, behov for anvendelse af prævention hos fødedygtige, samt den universelle ret til at tilbagetrække et samtykke. Der tilsigtes indhentning af endeligt samtykke til deltagelse i undersøgelsen efter passende tidlig afstand fra den indledende orientering, og eventuel inddragelse af bisidder.