

Rotterdamse Observationele Studie bij CIDP naar de Farmacokinetiek van Intraveneuze γ -globuline

Gepubliceerd: 20-01-2014 Laatste bijgewerkt: 23-04-2024

Met behulp van uitgebreide farmacokinetische en -dynamische data trachten wij een model te ontwikkelen (via NONMEM) welke ons meer inzicht geeft in het farmacologische profiel van IVIg bij CIDP patiënten, alsmede zorgt voor een *evidence based*...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Perifere neuropathieën
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON37960

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ROCKY-1

Aandoening

- Perifere neuropathieën

Synoniemen aandoening

Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (geen lekenterm, n.b. er is geen gangbare lekenterm in omloop).

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Prinses Beatrix Spierfonds.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chronisch inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP), Farmacokinetiek (FK), Intraveneuze immunoglobulinen (IVIg), Niet-lineaire gemengde effecten modellen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

IgG (immunoglobuline G) spiegels gedurende twee opeenvolgende kuren met IVIg.

Secundaire uitkomstmaten

Laboratorium bepalingen gerangschikt op prioriteit: 1. IgG subklassen, 2.

albumine, 3. lever-nierfunctie parameters, 4. expressie Fc-receptoren, 5. FcRn

genetische polymorfismen (VNTR), 6. FcγR genetische polymorfisme, 7. perifeer

bloed leukocyten, 8. Cytokinen, 9. IgG glycosyleringen 10. IgG allotypen.

Klinische parameters: Handknijpkracht (Vigori-meter), en vragenlijsten (R-ODS en R-FSS).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Intraveneuze immunoglobuline (IVIg) is een bewezen effectieve behandeling voor patiënten met chronisch inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP). Echter is deze behandeling niet bij alle patiënten voldoende effectief, waardoor er zeer ernstige neurologische uitval kan optreden die kan leiden tot blijvende invaliditeit. Door de langdurige en steeds terugkerende uitvalsverschijnselen hebben patiënten regelmatige IVIg-kuren nodig, het merendeel om de twee à drie weken. Aan de andere kant is gebleken dat sommige patiënten na een periode IIVg behandeling reeds in remissie zijn en eigenlijk geen IVIg meer nodig hebben. De dosering van de IVIg alsmede de duur van het interval voor de volgende kuur worden in overleg met de behandelende Neuroloog, op basis van de klinische verschijnselen, gedaan. Voor het titreren van de juiste dosis zijn echter geen biomarkers beschikbaar. Daarbij gaan sommige patiënten, welke als klinisch stabiel worden beschouwd, toch langzaam achteruit (onderbehandeling). Terwijl anderen in remissie zijn maar nog steeds met de

dure IVIg behandeld worden, waar zij eigenlijk niet meer afhankelijk van zijn (overbehandeling). Tussen de patiënten bestaan er aanzienlijke verschillen in dosering en interval van de IVIg-kuren. Hoewel IVIg al tientallen jaren in gebruik is, is er nauwelijks iets bekend over de farmacokinetiek en -dynamiek van deze behandeling bij CIDP-patiënten. Welke factoren hier invloed op hebben en voor de uiteindelijk benodigde dosering zorgen is eveneens onduidelijk. Uit eerder onderzoek van deze groep naar een aanverwante ziekte, is gebleken dat patiënten grote verschillen laten zien in de hoeveelheid immunoglobulinen in hun bloed na de IVIg-kuur. Deze verschillen bleken een invloed te hebben op het herstel van de patiënt. Wij speculeren dat de afbraak van de immunoglobulinen verschilt per patiënt en dat degene die het snel afbreken minder baat van de therapie hebben. Voor deze patiënten zou de dosering dus aangepast moeten worden. Ook voor juist overbehandelde patiënten hopen wij een voorspellende factor te vinden.

Doel van het onderzoek

Met behulp van uitgebreide farmacokinetische en -dynamische data trachten wij een model te ontwikkelen (via NONMEM) welke ons meer inzicht geeft in het farmacologische profiel van IVIg bij CIDP patiënten, alsmede zorgt voor een *evidence based* mogelijkheid om tot een optimaal individueel doseringsschema te komen.

Onderzoeksopzet

Observationele cohort studie.

Inschatting van belasting en risico

Proefpersonen worden gevraagd om gedurende twee opeenvolgende IVIg-kuren (afhankelijk van het schema: 4 - 8 weken) een aantal onderzoeken te ondergaan alsmede het afstaan van bloedmonsters.

De bloedmonsters worden afgenomen ten tijde van standaard tijdstippen gedurende twee opeenvolgende IVIg kuren. Deze tijdstippen gedurende één kuur zijn: (1) 5 minuten voor toediening van IVIg via het infuus, (2) 15 minuten na de IVIg kuur via het infuus, (3) 2 uur na de IVIg via het infuus, (4) 24 uur na, (5) 2 dagen na, (6) 7 dagen na en (7) 14 dagen na het IVIg infuus. Indien de 2e opeenvolgende kuur volgt na meer dan 3 weken (minderheid van de patiënten) wordt er nog een additioneel monster afgenomen na 21 dagen (8). Indien de 2e opeenvolgende kuur volgt binnen 2 weken worden de tijdstippen daarop aangepast. Deze voorgestelde tijdstippen zijn in bepaalde mate flexibel om zoveel mogelijk tegemoet te komen aan de wensen van de patiënt. De bloedmonsters na de tijdstippen vanaf 24 uur (4) na toediening van de IVIg zullen verkregen worden via een venapunctie. Dit houdt in dat gedurende de studie een patiënt in totaal waarschijnlijk 8 maal een venapunctie ondergaat. Hieraan zijn minimale risico*s

verbonden. De bloedmonsters kort voor en na de reguliere IVIg infusie worden allen via het perifeer infuussysteem afgenomen. Voor de eerste kuur wordt hier 1 buis EDTA extra afgenomen om DNA te verkrijgen. Handknijpkracht wordt gemeten (Vigori-meter) tijdens de infusie door de daarbij aanwezige verpleegkundige. Additioneel wordt de handknijpkracht gemeten door gekwalificeerd personeel van het Erasmus MC of verpleging van de thuiszorg, welke de patiënt bezoekt in de thuissituatie tijdens de tijdstippen van 7 en 14 dagen na de kuur. Vragenlijsten (R-ODS en R-FSS) worden afgenomen tijdens de IVIg infusie (tweemaal). Geen van deze klinische scoringsmethoden zijn pijnlijk of psychisch belastend. De deelnemende patiënten in deze studie zullen zelf niet direct profiteren. In de nabije toekomst hopen we echter de huidige behandeling te kunnen optimaliseren en beter te kunnen monitoren aan de hand van de opgedane kennis in deze studie. Met het uiteindelijke model om de kinetiek van IVIg in CIDP patiënten te kunnen voorspellen hopen we een geïndividualiseerd en geoptimaliseerd behandelingsschema binnen bereik te brengen.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 50
Rotterdam 3015 GE
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 50
Rotterdam 3015 GE
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. Diagnose van CIDP door een Neuroloog volgens de klinisch diagnostische criteria opgesteld door de European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS).
2. EMG bevindingen welke overeenkomen met de diagnose CIDP en ten minste één maal gedurende de ziekte demyelinisatie van de perifere zenuwen toont. Deze bevindingen moeten voldoen aan de daarvoor opgestelde criteria door de INCAT en/of EFNS/PNS.
3. Leeftijd van 18 jaar of ouder.
4. Patiënten dienen IVIg als onderhoudstherapie te hebben.
5. Getekend informed consent door de patient

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bekende IgA deficiëntie of allergische reactie in de voorgeschiedenis tegen IVIg.
2. Bekende erfelijke neuropathie of ernstige bijkomende ziekten zoals: HIV, ziekte van Lyme, actieve chronische hepatitis, congestief hartfalen, systemische lupus erythematoses, neuropathie geïnduceerd door medicatie of toxines, vasculitis, en maligniteiten.
3. De diagnose van multifocale motore neuropathie (MMN) volgende de daarvoor opgestelde criteria door de EFNS/PNS.
4. IgM paraproteïnen met de aanwezigheid van anti-MAG antilichamen.
5. Atypische CIDP met enkel betrokkenheid van het sensorisch systeem of persisterende unifocale betrokkenheid of betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel.
6. Bekende ernstige lever- en/of nieraandoeningen, of een ernstig verstoord serum glucose spiegel.
7. Gelijktijdige behandeling met prednison.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-04-2014
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Kiovig
Generieke naam:	Humane normale immunoglobuline (IVIg)
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2014
Soort:	Eerste indiening
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	ID
EudraCT	EUCTR2013-004988-32-NL
CCMO	NL46993.078.13