

Farmacologische optimalisatie van voriconazol; een prospectieve cluster-gerandomizeerde gecontroleerde studie van therapeutische drug monitoring

Gepubliceerd: 05-02-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Het doel van deze studie is te onderzoeken of optimalisatie van farmacologisch effect van voriconazole door middel van therapeutische drug monitoring (TDM) zal resulteren in een beter behandelresultaat (effectiviteit en toxiciteit) en of dit meer...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40059

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Gerandomiseerde studie van therapeutische drug monitoring van voriconazol

Aandoening

- Schimmelinfectieziekten

Synoniemen aandoening

invasieve aspergillose, invasieve schimmelinfectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: ZONMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: hematologische maligniteiten, kosten effectiviteit, therapeutische drug monitoring, voriconazol

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is failure gebaseerd op een combinatie van klinische en radiologische bevindingen op dag 28 na start van de behandeling met voriconazol.

Secundaire uitkomstmaten

- 1) mortaliteit op dag 28 en week 12 van behandeling veroorzaakt door de schimmel infectie en totale mortaliteit op dag 28 en week 12.
- 2) het verdwijnen van neutropene koorts, gedefinieerd als percentage van patienten met een gemeten temperatuur van $<38^{\circ}\text{C}$ op dag 7 van de voriconazol behandeling; tijd in dagen tot verdwijnen van koorts is wordt ook genoteerd.
- 3) percentage voriconazole serum spiegels binnen het therapeutisch window van 2-5mg/L gedurende therapie.
- 4) percentage switch naar rescue therapie (bv amfotericine B of lipide of liposomale formuleringen; of echinocandine (bv caspofungin) of andere triazol (bv posaconazol); of gemeten serum concentratie in de controle arm voor toxiciteit of effectiviteit
- 5) bijwerkingen (visuele stoornissen en leverenzymafwijkingen), bijwerkingen die resulteren in staken van voriconazol.
- 6) tijd in dagen tot respons zoals gedefinieerd onder primair eindpunt na start van voriconazol

7) kosten effectiviteit van TDM van voriconazol bij patienten met invasieve aspergillose

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten, met hematologische maligniteiten en door chemotherapie geïnduceerde neutropenie, lopen een groot risico op ernstige bacteriële- en schimmelinfecties. Het gevolg hiervan is een langere opname in het ziekenhuis dan gebruikelijk en een toename van behandelkosten en sterfte. Bovendien verstoren deze infecties de planning van de chemotherapie. Voriconazol is de eerste keus behandeling van invasieve aspergillose (IA). Retrospectieve observationele studies suggereren dat de voriconazol concentratie in serum een correleert met toxiciteit en klinische respons. Deze observaties zijn echter retrospectief, in kleine patiënten groepen, gedaan. Doordat de data verzameling methodologisch niet optimaal is, kunnen nog geen harde uitspraken gedaan worden over de uitkomsten en de gevolgen voor de standaardbehandeling. De gevolgen van het zogenaamde *doseran op basis van de serum concentratie* op het effect van de behandeling dienen in een prospectieve gerandomiseerde gecontroleerde studie onderzocht te worden.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is te onderzoeken of optimalisatie van farmacologisch effect van voriconazole door middel van therapeutische drug monitoring (TDM) zal resulteren in een beter behandelresultaat (effectiviteit en toxiciteit) en of dit meer kost dan de standaardbehandeling zonder TDM.

Onderzoeksopzet

Hiertoe is een prospectieve clustergerandomiseerde cross-over studie ontworpen. De volgorde van de periode (TDM of standaardbehandeling, elk 12 maanden) worden per centrum gestratificeerd gerandomiseerd. Gedurende de TDM periode wordt de dosering van voriconazol aangepast zodat de dalspiegel een concentratie bereikt van 2-5 mg/l. Een steekproefgrootte van n=192 is nodig om 20% absolute vermindering in therapiefalen (40% tot 20 %) in vergelijk met controle behandeling aan te tonen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het aanpassen van de dosering op basis van de gemeten voriconazol bloedspiegel in de

interventie arm. De interventie bestaat uit TDM, het bepalen van de voriconazolbloedspiegel en het vervolgens aanpassen van de dosering om in het therapeutische gebied te bereiken. Standaard zorg bestaat uit het doseren van voriconazol op basis van de dosering uit de bijsluiter.

Inschatting van belasting en risico

Er is geen additioneel risico in vergelijking met standaard zorg. De studie is opgezet om de standaardzorg te optimaliseren door het doseren van voriconazol op basis van serum concentratie, daarbij mogelijk bijwerkingen voorkomend en toename van effectiviteit. De extra afname voor de monitoring is geen extra belasting voor de patient aangezien deze patienten groep reeds intensief gemonitord wordt voor klinische en farmacologische parameters. De bloedafname wordt gedaan tijdens een reguliere afname, er wordt geen extra vena punctie uitgevoerd.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
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) ouder dan 18 jaar
- 2) onderbehandeling voor hematologische maligniteit (chemotherapie) of het ondergaan hebben van een stamcel transplantatie
- 3) mogelijke, waarschijnlijke of bewezen invasieve schimmel infectie volgens EORTC/MSG criteria
- 4) behandeling met voriconazol

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) allergisch voor voriconazole of hulpstoffen
- 2) leeftijd < 18 jaar

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-05-2009
Aantal proefpersonen:	150
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vfend
Generieke naam:	voriconazol
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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
Ander register	CLINICALTRIALS.GOV
EudraCT	EUCTR2008-007973-19-NL
CCMO	NL25850.042.09