

Ontwikkeling van een optimaal monstername model waarmee de AUC van clozapine geschat kan worden en de klinische validatie van de bloedspot methode voor clozapine

Gepubliceerd: 13-05-2014 Laatste bijgewerkt: 23-04-2024

- Een **model voor therapeutische drug monitoring ontwikkelen waarmee de AUC_{0-12u} bij patiënten behandeld met clozapine geschat kan worden.- Klinische validatie van de DBS methode gericht op de analyse van clozapine.- Bepalen welk monster punt of...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Schizofrenie en andere psychotische stoornissen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON40128

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Optimaal monstername model en validatie bloedspotmethode voor clozapine

Aandoening

- Schizofrenie en andere psychotische stoornissen

Synoniemen aandoening

schizofrenie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bloedspotmethode, Clozapine, Optimaal monstername model

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het ontwikkelen van een model voor het berekenen van de clozapine oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijd-curve van 0 tot 12 uur (AUC₀₋₂₄).

Secundaire uitkomstmaten

- Het vergelijken van de clozapine plasma niveaus gemeten in veneuze bloedmonsters met de clozapine plasma niveaus gemeten in vingerprik DBS monsters en veneuze DBS monsters.
- Bepalen welk monsterpunt of welke combinatie van monsterpunten de beste schatting van de AUC_{0-12u} van clozapine geeft met behulp van een tijdens het onderzoek ontwikkeld farmacokinetisch model (optimale bemonstering).
- Externe validatie van het ontwikkelde model met behulp van de concentratie-tijd waarden van clozapine van Russische patienten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Clozapine is een van de meest effectieve antipsychotica tot op heden beschikbaar. Het middel wordt voornamelijk gebruikt bij patiënten die refractair of intolerant zijn voor andere antipsychotica. De plasma concentratie van of blootstelling aan clozapine is erg belangrijk voor de werkzaamheid van de behandeling. Tot op heden is er echter nog geen duidelijk

verband aangetoond tussen de dosis en de plasmaconcentratie van clozapine. Dit wordt veroorzaakt door verschillende genetische, individuele en omgevingsfactoren. Tevens kan ook co-morbiditeit de plasmaconcentratie van clozapine beïnvloeden.

Aangezien veel verschillende factoren van invloed zijn op de clozapine plasmaconcentratie, is monitoring van de clozapine plasmaspiegel (TDM) een belangrijk onderdeel van de behandeling met clozapine. Concentratiemetingen zijn dan ook gebruikelijk geworden in de behandeling van een patiënt met clozapine. De clozapine plasmaconcentratie wordt in het algemeen bepaald bij aanvang van de behandeling, wanneer er een slechte respons op het geneesmiddel is, bij verwachte interacties, het vermoeden van een intoxicatie, infecties, de stop of start van roken of controletherapie bij een hogere doses. Plasma niveaus boven de 350 ug/L lijken een betere therapie-respons te geven, hoewel patiënten ook kunnen reageren bij spiegels onder de 350 ug/L.

Bij TDM, worden zowel de clozapine plasma niveaus als de niveaus van de belangrijkste metaboliet van clozapine, desmethylclozapine, bepaald met behulp van de dalspiegel concentratie. De relatie tussen de clozapine en desmethylclozapine concentratie geeft een indruk van het farmacokinetische profiel van clozapine. Echter dalspiegel monitoring voor clozapine/desmethylclozapine is mogelijk niet optimaal in alle gevallen.

Patiënten met dezelfde dalspiegel hoeven niet een even grote blootstelling aan het geneesmiddel te hebben, zoals beoordeeld door het farmacokinetisch profiel. De oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijd curve (AUC) is mogelijk een betere indicator van de blootstelling aan clozapine. Echter, voor het opstellen van een AUC 0-12u van clozapine, moeten er meerdere monsters worden afgenomen in een korte periode. Dit maakt het opstellen van een AUC 0-12u intensief, tijdrovend en oneconomisch. Een beperkt sampling model waarmee de AUC 0-12u geschat kan worden aan de hand van een beperkt aantal monster zou kunnen helpen om deze problemen te overwinnen. In dit onderzoek gaan we bepalen welke afnametijd of combinatie van de afnametijden de beste schatting geeft van de AUC van clozapine. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een populatie farmacokinetisch model van clozapine.

Om TDM nog eenvoudiger en patiëntvriendelijker te maken, zal gebruikt worden gemaakt van de bloedspot methode (DBS). DBS monsters zijn droog, stabiel en eenvoudig af te nemen in vergelijking met conventionele monsters. Wij veronderstellen dat de DBS methode geschikt is voor het bepalen van clozapine plasmaspiegels bij patiënten met schizofrene stoornissen. De DBS-methode moet echter eerst gevalideerd worden in een klinische setting om de betrouwbaarheid van de methode te garanderen. In dit onderzoek worden de analyse resultaten van veneuze bloedmonsters vergeleken met de analyse resultaten van de DBS monsters.

In toekomstig onderzoek zal de correlatie tussen de clozapine plasma concentratie, de gegeven dosering en het klinische effect worden onderzocht. Een model waarmee met behulp van een minimaal aantal monsters de AUC geschat kan worden en daarmee de blootstelling, zal zeer nuttig zijn in dit onderzoek. Bovendien zal monsternamen m.b.v. DBS een groot voordeel zijn bij het verzamelen en transporteren van bloedmonsters vanuit verschillende instellingen. DBS

monsters zijn droog en stabiel en gemakkelijk te vervoeren met behulp van de gebruikelijke transportsystemen (post). Bovendien kunnen ze gemeten en opgeslagen bij kamertemperaturen. Gekoelde opslag en transport zoals vereist bij vloeibare bloedmonsters is niet nodig.

Doel van het onderzoek

- Een **model voor therapeutische drug monitoring ontwikkelen waarmee de AUC_{0-12u} bij patiënten behandeld met clozapine geschat kan worden.
- Klinische validatie van de DBS methode gericht op de analyse van clozapine.
- Bepalen welk monster punt of welke combinatie van de monster punten de beste schatting geeft van de AUC met behulp van een ontwikkeld populatie PK model.
- Externe validatie van het model met behulp van data van Russische patienten.

Onderzoeksopzet

a) Werving van 15 schizofrene patiënten (man of vrouw, Kaukasische etniciteit, 18 tot 55 jaar) die onder stabiele mono-therapie zijn met 200-600 mg clozapine in een enkele dosis 's ochtends gedurende ten minste twee weken en die geen voorgedefinieerde excluderende co-medicatie gebruiken. Alle gebruikte co-medicatie dient te worden geregistreerd inclusief de dosering, het gebruik en de generieke namen.

b) Verzamelen van veneuze bloedmonsters van ongeveer 5 ml vóór inname van clozapine en 2, 4, 6, 8 en 12 uur na orale toediening van clozapine (als 12 uur haalbaar is).

c) Vingerprik DBS (2-3 bloeddruppels) vóór de inname van clozapine en 2, 4, 6, 8 en 12 uur na orale toediening van clozapine.

d) Veneuze DBS vóór inname van clozapine en 2, 4, 6, 8 en 12 uur na orale toediening van clozapine door pipetteren 3 * 50 ul van het veneuze bloedmonster op een gedroogde bloedvlek papier.

e) Opslag van alle verkregen veneuze plasma monsters bij -80 C.

f) Clozapine serum concentratie-tijd gegevens voor de externe validatie van het model worden ter beschikking gesteld door het Mental Health Research Institute in Tomsk, als onderdeel van een samenwerkingsverband.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten kunnen licht ongemak ervaren tijdens het veneus afnemen van bloedmonsters en bij de bloedafname met behulp van een vingerprik. De vingerprik wordt echter op grote schaal toegepast voor zelftest glucose controle bij patiënten met diabetes en zelftest INR controle bij patiënten die

anticoagulantia.

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)

Stabiele behandeling met clozapine gedurende minimaal 2 weken
Kaukasische etniciteit
Leeftijd tussen de 18 en 55 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten waarbij een behandeling wordt gestart met een van de middel beschreven hieronder minder dan drie dagen voor bloedafname, worden uitgesloten van deelname aan deze studie. (In het geval van amiodaron binnen 6 maanden) Patiënten die de onderstaande medicatie al langer dan drie dagen gebruiken worden niet uitgesloten van deelname, tenzij de dosering of het gebruik van de medicatie is veranderd binnen drie dagen voor monsternamen.

Amiodarone
Cimetidine
Fluoroquinolones
Fluvoxamine
Furafylline
Interferon
Methoxsalen
Mibefradil
Insuline
Methylcholanthrene
Modafinil
Nafcillin
Beta-Naphthoflavone
Omeprazol

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: 01-06-2014

Aantal proefpersonen: 15

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-05-2014

Soort: Eerste indiening

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
CCMO	NL46635.042.13