

Farmacokinetiek en farmacodynamiek modelering van standaard gebruikte off label geneesmiddelen bij premature neonaten

Gepubliceerd: 21-05-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het gebruik van populatie PK/PD modellen bij onderzoek naar optimale dosering van geneesmiddelen bij kinderen, staat toe met een beperkt aantal proefpersonen en samples tot conclusies te komen over de werkzaamheid en veiligheid. Toepassing hiervan...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON44214

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DINO studie

Aandoening

- Overige aandoening
- Convulsies (incl. subtypes)
- Luchtwegaandoeningen bij neonaten

Synoniemen aandoening

Prematuriteit

Aandoening

Pijn en sedatie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: ZonMw

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: farmacodynamiek, farmacokinetiek, geneesmiddel, prematuur

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1) Farmacokinetische uitkomstmaten zijn klaring en verdelingsvolume.

Secundaire uitkomstmaten

Farmacodynamische eigenschappen van de geneesmiddelen worden onderzocht in alle geïncubeerde premature neonaten. Zowel geneesmiddelgerelateerde effecten als bijwerkingen en korte termijn effecten op morbiditeit en uitkomstmaten worden onderzocht. De additionele PD uitkomstmaat voor de 8 van de 9 onderzoeksgeneesmiddelen betreft het vaststellen van een target concentratie waarbij het onderzochte medicijn voldoende effectiviteit bereikt. Van fluconazol wordt enkel de PK bestudeerd.

De parameters om het effect van deze geneesmiddelen te beoordelen zijn:

a) Fentanyl en paracetamol, toegepast als analgetica; klinische eindpunt is verlichting van de pijn, gemeten met de gevalideerde COMFORTneose score en de NRS score.

b) Midazolam, fenobarbital en levetiracetam, toegepast als anti-convulsieve middelen; klinisch eindpunt is de controle van de convulsies, gemeten door Cerebral Function Monitoring met amplitude-integrated EEG (aEEG).

- c) Midazolam en fentanyl, toegepast als sedativa tijdens endotracheale intubatie; klinisch eindpunt is intubation readiness score (IRS) en een kwalitatieve intubatie score.
- d) midazolam en fentanyl, toegepast als sedativa verpleegkundige zorg; klinisch eindpunt is gemeten met de COMFORTneo score.
- e) Doxapram, ter behandeling van neonatale apneus; klinisch eindpunt is de controle van de neonatale apneus en endotracheale intubatie in geval van falen van de doxapram therapie. Het eerste eindpunt kan gemeten worden middels moderne monitoring techniek, waarbij het effect van doxapram op reductie of eliminatie van de apneus vastgesteld kan worden op basis van centrale post-monitoring data die opgeslagen is sinds de start van de behandeling.
- f) Sildenafil, ter behandeling van Persisterent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN); klinische eindpunten zijn de benodigde ondersteuning van de ademhaling, zuurstofbehoefte (herhaalde bepaling van de oxygenation index) en de ontwikkeling van Bronchopulmonale Dysplasie (BPD).
- g) Ibuprofen, ter behandeling van patent ductus arteriosus (PDA); klinische eindpunt is het sluiten van de ductus arteriosus. Middels echocardiografische beeldvorming wordt de diameter van de ductus gemeten en de LA/AO ratio (left atrial to aortic root ratio) berekend.

Inter- en intrapatient variabiliteit van de PK en PD parameters van de onderzoeksgeneesmiddelen. Parameters worden geïdentificeerd die effect hebben op deze variabiliteit.

Tertiare doelen:

- a) Ontwikkeling Dried Blood Spot analyse als minimale invasieve methode voor toekomstig onderzoek bij neonaten.
- b) Invloed van specifieke polymorfismen betrokken bij het metabolisme van de onderzoeksgeneesmiddelen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ongeveer 60% van de geneesmiddelen wordt off label gebruikt bij ernstig zieke neonaten op de Neonatal Intensive Care Unit (NICU). Dit geldt te meer voor premature neonaten waar de farmacokinetiek van deze middelen sterk kan verschillen door een immature eliminatie. Door het gebrek aan gegevens over de werkzaamheid en veiligheid is het moeilijk tot evidence based doseerrichtlijnen te komen voor deze middelen. Dit wijst op het grote belang van meer geneesmiddelenonderzoek in deze populatie.

De farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) van geneesmiddelen in premature neonaten zijn verschillend ten opzichte van atermen neonaten, kinderen en volwassenen. Deze verschillen vinden hun oorsprong in de lichaamssamenstelling, de immature nierfunctie, leverfunctie, receptoren en transporters. Na de geboorte vindt er een snelle ontwikkeling plaats van deze functies, welke een frequente dosisaanpassing behoeven in de eerste levensweken. Afgezien van leeftijd en groei, kunnen co-morbiditeit, co-medicatie en genetische heterogeniteit een grote invloed hebben op de inter-individuele variabiliteit in PK en PD bij prematuren. Er bestaat een groot kennisgebrek over geneesmiddeltoepassing bij (extreem) premature neonaten.

Doel van het onderzoek

Het gebruik van populatie PK/PD modellen bij onderzoek naar optimale dosering van geneesmiddelen bij kinderen, staat toe met een beperkt aantal proefpersonen en samples tot conclusies te komen over de werkzaamheid en veiligheid. Toepassing hiervan bij premature neonaten, met de grootste variabiliteit in PK van geneesmiddelen en het grootste kennisgebrek in onderzoeksdata, kan bijdragen aan de ontwikkeling van geïndividualiseerde veilige doseerrichtlijnen.

Het doel van dit onderzoek is het karakteriseren van de PK, veiligheid en werkzaamheid van off label geneesmiddelen bij premature neonaten. Hierbij is een selectie gemaakt van veel gebruikte geneesmiddelen of wiens toepassing

veelbelovend is: doxapram, fentanyl, midazolam, paracetamol, fenobarbital, sildenafil, levetiracetam, ibuprofen en fluconazol. PK/PD analyse zal resulteren in (aangepaste) doseerrichtlijnen in het landelijk kinderformularium (NKFK) en verbetering van de kwaliteit van de patientenzorg. Daarnaast zal het ontwikkelen van een Dried Blood Spot analyse (DBS) voor deze geneesmiddelen onderzocht worden, zodat een minimale hoeveelheid bloed kan volstaan voor het routine behandeling en toekomstig onderzoek.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek is opgezet als een prospectieve observationeel multi-center onderzoek naar de PK en PD van doxapram, fentanyl, midazolam, paracetamol, fenobarbital, sildenafil, levetiracetam en ibuprofen, en de PK van fluconazol welke onderdeel uitmaken van standaard behandelprotocollen. Het behandelbeleid van de proefpersoon is de verantwoordelijkheid van de arts en dient in overeenstemming te zijn met de geldende protocollen en richtlijnen. Tijdens deelname aan het onderzoek is een beperkte bloedafname ten behoeve van PK analyse de enige interventie bij de patient. De totale hoeveelheid additioneel afgenomen bloed voor onderzoek zal nooit meer zijn dan 3% per 4 weken en 1% per afnamemoment.

De gegevens die verzameld worden tijdens het standaard bezoek op de polikliniek 2 jaar na geboorte van elk prematuur geboren kind, worden gebruikt voor het onderzoek. Het gaat hierbij om de groei, fysiologische, neurologische en psychologische ontwikkeling die inzicht kunnen geven in de veiligheid van de geneesmiddelen in het onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Het risico en de belasting van deelname aan dit onderzoek zijn minimaal aangezien de afname van een beperkte hoeveelheid bloed de enige interventie is. Er zal geen invasieve procedure worden gebruikt om bloedmonsters voor dit onderzoek te verkrijgen (zoals een hiel prik). Bloedmonsters worden verkregen uit een reeds aanwezige infuuslijn of in combinatie met routinematige afnames. Bloedafname wordt uitsluitend gedaan door ervaren professionals in overeenstemming met het beleid van de NICU, die zich richten op het minimaliseren van bijkomende pijn en onrust. Daarnaast worden bloedmonsters verkregen uit restmateriaal dat beschikbaar is in de ziekenhuislaboratoria.

Om in te staan voor een minimaal risico en belasting van de proefpersoon is het totaal af te nemen bloedvolume voor onderzoek gesteld op 3% van het circulerend volume per 4 weken, en niet meer dan 1% per keer. Dit is in overeenstemming met de regels die de EMA stelt aan het verrichten van onderzoek bij neonaten. De onderzoeker en behandelend artsen kunnen beslissen om af te zien van een geplande additionele bloedafname op medische gronden, bijvoorbeeld bij een te laag Hb.

Volgens de richtlijn van de Nederlands Federatie voor Universitair Medische

Centera *Kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek 2.0*, wordt het risico van deelname voor de proefpersoon aan dit onderzoek geclassificeerd als verwaarloosbaar.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr Molenwaterplein 60
Rotterdam 3015 GJ
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr Molenwaterplein 60
Rotterdam 3015 GJ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- * Gestational age < 32 weken
- * Opgenomen op 1 van de deelnemende NICUs
- * Gebruik van één van de bestudeerde medicijnen als onderdeel van de standaard

behandeling

* Getekend Informed Consent door beide ouders of verzorgers

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Geen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 10-09-2014

Aantal proefpersonen: 600

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-05-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-06-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-12-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-12-2016

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	ID
CCMO	NL47409.078.14