

Klinische validatie van een dried blood spot (DBS) methode voor de analyse van immunosuppressiva en antischimmelmiddelen in pediatrische patienten (onderdeel van de PROTECT study).

Gepubliceerd: 24-11-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Primair Het klinisch valideren van een DBS vingerprik methode vergeleken met conventionele veneuze bloedafname voor de analyse van 5 immunosuppressiva en 4 antischimmelmiddelen in de pediatrische populatie. **Secundair** • De uitvoerbaarheid testen van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44369

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PROTECT

Aandoening

- Overige aandoening
- Schimmelinfectieziekten

Synoniemen aandoening

analyse van geneesmiddelen na niertransplantatie / analyse van geneesmiddelen tegen infasieve schimmelinfecties

Aandoening

immuunsuppressie na niertransplantatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Afdeling Apotheek

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, SPARK Holland BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: TDM (Therapeutic Drug Monitoring), Uitvoerbaarheid, Validatie, Vingerprik

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire onderzoeksdoel is de klinische validatie van een DBS vingerprik methode voor voriconazole, fluconazole, itraconazole, posaconazole, mofetil mycophenolic acid, cyclosporine, tacrolimus, sirolimus and everolimus. Het gerelateerde eindpunt is de evaluatie van de associatie tussen de concentratie verkregen met conventionele veneuze bloedafname en de concentratie behaald met de DBS vingerprik methode. Het voorspellende vermogen van de DBS vingeprik methode als maat voor de veneuze concentratie zal worden bepaald.

Secundaire uitkomstmaten

- De uitvoerbaarheid van de nieuwe DBS vingerprikmethode testen. Het gerelateerde eindpunt is het resultaat van een korte enquête. De resultaten zullen worden gebruikt om de implementatie van de DBS vingeprikmethode voor continue monitoring vanuit huis voor te bereiden. Ook zullen de resultaten worden gebruikt om een HTA analyse, dat wordt uitgevoerd in een later stadium,

voor te bereiden.

- Het inventariseren van type van kosten geassocieerd met DBS vingerprik bloedafname en conventionele bloedafname. De type kosten gelden als basis voor een later uit te voeren HTA ter vergelijking van de nieuwe methode van bloedafname ten opzichte van conventioneel bloed afnemen.

- De resultaten verzameld voor het primaire onderzoeksdoel zullen worden gebruikt voor de constructie van een populatie farmacokinetisch model om doseren in kinderen te optimaliseren en nieuwe richtlijnen voor doseren op te stellen van de negen geneesmiddelen in dit onderzoek (voriconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, mycofenolzuur, ciclosporine, tacrolimus, sirolimus en everolimus). De eindpunten zijn: schatting van de farmacokinetische parameters AUC, maximale concentratie (C_{max}), tijd tot maximale concentratie (T_{max}), klaring (CL), distributievolume (V_d) en halfwaardetijd ($t_{1/2}$).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) biedt de mogelijkheid tot individualisering en verbetering van de farmacologische therapie van een patiënt, gebaseerd op het meten van de bloedconcentratie van geneesmiddelen in biologische monsters. Afhankelijk van de bloedconcentratie gemeten in het monster, kan de dosering van een geneesmiddel vervolgens worden verhoogd of verlaagd. Verhoging of verlaging van de dosering heeft als doel het veranderen van de blootstelling van het middel aan de patiënt, en hiermee het verbeteren van de effectiviteit en verminderen van de toxiciteit van het geneesmiddel.

Conventioneel wordt TDM meestal uitgevoerd met veneus afgenomen bloedmonsters. Deze manier van bloedafname gaat gepaard met een aantal uitdagingen in de klinische praktijk, zoals i) de patiënt moet naar het ziekenhuis komen voor bloedafname, ii) speciale condities (temperatuur) zijn nodig voor het transport van het monster naar het laboratorium, iii) de afnametijd van het bloedmonster is niet altijd adequaat: voor een goede interpretatie van de bloedconcentratie zijn vaak dalspiegels nodig, dat zijn bloedconcentraties vlak voor een nieuwe geneesmiddelinname, iv) de methode is invasief en v) er is een vertraging in het resultaat van de bloedconcentratie meting in het laboratorium en de visite bij de dokter.

The dried blood spot (DBS) methode biedt een oplossing voor al deze uitdagingen. Om een DBS monster af te nemen is minimale hoeveelheid bloed nodig (enkele druppels), gemakkelijk af te nemen met een simpele vingerprik, waarbij de bloeddruppel op een speciaal filter papier wordt aangebracht. De vingerprik kan thuis worden afgenomen en per reguliere post naar het laboratorium worden opgestuurd. De patiënt (of ouder of partner) kan de vingerprik zelf afnemen, waardoor op het juiste moment in de concentratie-tijdscurve gemeten kan worden, bijvoorbeeld vlak voor de nieuwe gift. Op deze manier is het resultaat van de meting beschikbaar op het moment dat de patiënt in de spreekkamer van de dokter zit en kan gelijk een doseringsaanpassing worden gedaan als dit nodig is. Er is op deze manier dus geen vertraging in het proces.

De meerderheid van de patiënten die antischimmelmiddelen en immunosuppressiva gebruiken worden thuis behandeld, gedurende lange periode. Dit vormt een barrière voor continue controle van de bloedconcentratie. Na een orgaantransplantatie worden patiënten hun hele leven behandeld met immunosuppressiva. Therapie met antischimmelmiddelen varieert van maanden tot jaren. Het is van groot belang kwetsbare populaties vanaf begin van therapie te beschermen omdat het niet behalen van de juiste bloedspiegels geassocieerd is met een hogere mortaliteit.

Wij denken dat met vingerprik DBS veel voordelen bestaan ten opzichte van conventionele bloedafnames. Het hoofddoel van PROTECT (Personalized treatment of immunosuppressive and antifungal drugs through continuous home based monitoring with Dried Blood Spot sampling techniques in pediatric patients, ofwel: gepersonaliseerde behandeling met immunosuppressiva en antischimmelmiddelen door continue monitoring vanuit huis met Dried Blood Spot bloedafname in de kinderen) is om patiënten die behandeld worden met antischimmelmiddelen en/of immunosuppressiva beter te managen en patiëntparticipatie te verbeteren. PROTECT is voornamelijk gefinancierd door een subsidie van ZonMW *Goed Gebruik Geneesmiddelen*. Vier patiëntenorganisaties zijn bij alle fasen van het project betrokken, namelijk Nierpatiënten Vereniging Nederland (NVN), Vereniging voor zeldzame en genetische aandoeningen (VSOP), Vereniging ouders, kinderen en kanker (VOKK) and Stichting voor Afweerstoornissen (SAS).

Doel van het onderzoek

Primair

Het klinisch valideren van een DBS vingerprik methode vergeleken met conventionele veneuze bloedafname voor de analyse van 5 immunosuppressiva en 4 antischimmelmiddelen in de pediatrische populatie.

Secundair

- De uitvoerbaarheid testen van de nieuwe DBS vingerprik methode: het scoren van relevante karakteristieken (attributen) van methoden van bloedafname voor TDM, het evalueren van de ervaring met, voorkeur voor en houding van patiënten en hun ouders ten opzichte van bloedafname met DBS vingerprik, en het evalueren van het begrip van geschreven instructies ontworpen om DBS vingerprik thuis uit te voeren. De gegevens en resultaten van dit onderzoek zullen worden gebruikt voor de implementatie van de DBS vingerprik als methode van bloedafname voor TDM in de thuissituatie. Daarnaast worden de resultaten gebruikt als basis voor een discrete-choice experiment, dat is een onderdeel van een gezondheids-economische evaluatie (Health technology assessment HTA) die in een later stadium zal worden uitgevoerd.
- Het inventariseren van type van kosten in het proces van DBS vingerprik en conventionele bloedafname als een voorbereiding op een HTA in een later stadium.
- Resultaten van dit onderzoek zullen worden gebruikt voor het construeren van een farmacokinetisch model met als doel dosioptimalisatie en implementeren van doseerrichtlijnen voor de pediatrische populatie.

Onderzoeksopzet

Dit is een observationeel multi-center onderzoek waarin een DBS vingerprik methode wordt vergeleken met conventionele bloedafname in kinderen met een steady state bloedconcentratie.

Inschatting van belasting en risico

Deze studie verandert geenszins de therapie en introduceert een minimaal risico. De risico's geassocieerd met een vingerprik of capillaire afname zijn pijn bij de prik en risico van bloeden. De risico's van veneuze bloedafname zijn vergelijkbaar (risico van infectie, risico van bloeden en risico op pijn/ongemak). Voor opgenomen patiënten geldt: alleen patiënten die een veneuze katheter hebben komen in aanmerking om mee te doen. Voor poliklinische patiënten geldt dat de afnames gecombineerd worden met reguliere patientenzorg.

Deze studie wordt gedaan in het kader van TDM van immunosuppressiva en antischimmelmiddelen die op dit moment het meest gebruikt worden in de pediatrische populatie. Omdat kinderen geen kleine volwassenen zijn, kunnen onverwachte resultaten ontstaan tijdens dit onderzoek, waardoor validatie in de doelpopulatie nodig is. Van de factoren waarvan bekend is dat ze het resultaat

van een DBS analyse beïnvloeden, is het hematocriet (Htc) een zeer relevante. Htc blijkt een heel andere verdeling in kinderen te hebben dan in volwassenen en de Htc waarde verandert substantieel in relatief korte tijd in onze populatie. Experts in het veld benadrukken de noodzaak voor klinische validatie in de doelpopulatie. Er zijn reeds tal van voorbeelden in de literatuur beschikbaar van de klinische validatie van DBS bij bijvoorbeeld neonaten. Zo hebben Suyagh et al., (2010) een DBS hielprik methode voor metronidazol klinisch gevalideerd in neonaten. Het is duidelijk dat een klinische validatie, compleet met informatie over uitvoerbaarheid, ervaring en kosten van een nieuwe DBS vingerprik methode bij kinderen enkel en alleen kan worden uitgevoerd door deze te testen in kinderen zelf (de doelpopulatie).

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Geert Grooteplein 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Geert Grooteplein 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Patienten tussen de 2 en 18 jaar
- Opgenomen op de kinderafdeling of bezoek poli-kliniek
- In het bezit van een veneuze katheter of bloedafname in kader van reguliere zorg
- Behandeld met minstens 1 van de 9 onderzochte geneesmiddelen
- Toestemmingsformulier getekend

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Parents en/of ouders zijn niet in staat Nederlands te begrijpen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-05-2015
Aantal proefpersonen:	126
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-11-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-10-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-12-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-01-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-06-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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

ClinicalTrials.gov
CCMO

ID

NCT02329808
NL50382.091.14

Resultaten

Einddatum onderzoek: 03-12-2021
Totaal aantal deelnemers: 89