

Populatie farmacokinetisch modelleren: een methode om de respons op DDAVP te voorspellen in milde Hemofilie A

Gepubliceerd: 24-02-2017 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Ons doel is om de sequentiële respons van verschillende endotheel markers na toediening van DDAVP te analyseren. Deze informatie zullen we gebruiken om ons populatie PK model te verdiepen en kan ons inzicht geven in de mechanismen onderliggend aan...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45526

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PCURVE

Aandoening

- Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)

Synoniemen aandoening

bloederziekte, hemofilie A

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Stichting Steun Emma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: DDAVP, Milde hemofilie A, Populatiefarmacokinetiek

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Onze primaire uitkomstmaat is het tijdprofiel van FVIII activiteit en antigeen en van VWF antigeen in het bloed over een tijdsperiode van 24 uur na toediening van DDAVP.

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Milde hemofilie A is een X-chromosomale bloederziekte die veroorzaakt wordt door een tekort aan stollingsfactor VIII (FVIII). FVIII is een essentieel eiwit in de bloedstolling. In de circulatie is FVIII gebonden aan de van Willebrand Factor (VWF). Dit dragereiwit van FVIII beschermt de afbraak van FVIII. Patiënten met milde hemofilie A hebben een verhoogde bloedingsneiging en worden behandeld met FVIII stollingsconcentraten, die het tekort aan FVIII aanvullen, of met DDAVP (1-deamino-8-D-arginine vasopressine; desmopressine). Helaas is de behandeling met stollingsfactorconcentraten erg kostbaar en zijn er enkele risico's aan verbonden. DDAVP is een veiliger en goedkoper middel. DDAVP zorgt voor drie- tot vijfvoudige stijging van het endogene FVIII gehalte doordat het middel het vrijkomen van VWF bevordert. In ongeveer 70% van de patiënten kunnen bloedingen voorkomen of gestopt worden met behulp van DDAVP. Helaas werkt het middel niet bij iedereen even goed. We weten niet goed waarom sommige patiënten wel en andere niet goed reageren. Er zijn enkele determinanten van de respons op DDAVP beschreven, waaronder de F8 genmutatie. DDAVP is een synthetisch analoog van het antidiuretisch hormoon en stimuleert het vrijkomen van VWF uit endotheelcellen. Dit gaat via een proteïne K (PKA) afhankelijk mechanisme. Het is momenteel onduidelijk welke celtypen FVIII bevatten en of deze ook FVIII vrijlaten na stimulatie met DDAVP. De tijdelijke stijging van VWF en FVIII plasmaconcentraties kan worden beschreven met farmacokinetische (PK) parameters zoals distributievolume, klaring en halfwaardetijd. Een populatie PK model kan gemiddelde PK parameters

schatten en daarmee de respons op DDAVP voorspellen. Daarnaast kan een dergelijke techniek gebruikt worden om de variabiliteit tussen patiënten te beschrijven. We zijn momenteel een dergelijk model aan het construeren gebaseerd op retrospectieve data die we voor de RISE studie hebben verzameld (METC 2012_340). Als een PK model beschikbaar is, dan kunnen we onderzoeken of specifieke karakteristieken van patiënten alsmede markers van endotheel perturbatie geassocieerd zijn met PK parameters van de respons van VWF en FVIII na toediening van DDAVP. A priori kennis van deze associaties kan ingezet worden om het gebruik van DDAVP in milde hemofilie A patiënten te optimaliseren. Zo kunnen bijvoorbeeld VWF en FVIII concentraties worden voorspeld.

Met de huidige prospectieve studie willen we de sequentiële respons van verschillende endotheel markers op DDAVP analyseren. Deze kennis zal ons meer inzicht geven in de mechanismen onderliggend aan de respons op DDAVP en de variabiliteit tussen patiënten. Vervolgens zou deze kennis eventueel kunnen leiden tot nieuwe therapeutisch aanknopingspunten om het effect van DDAVP te optimaliseren.

Doel van het onderzoek

Ons doel is om de sequentiële respons van verschillende endotheel markers na toediening van DDAVP te analyseren. Deze informatie zullen we gebruiken om ons populatie PK model te verdiepen en kan ons inzicht geven in de mechanismen onderliggend aan de respons op DDAVP en de variabiliteit tussen patiënten. Vervolgens zou deze kennis eventueel kunnen leiden tot nieuwe therapeutisch aanknopingspunten om het effect van DDAVP te optimaliseren.

Onderzoeksopzet

In deze exploratieve prospectieve studie zullen we 6 bloedmonsters verzamelen voorafgaand en na toediening van DDAVP aan 20 milde hemofilie A patiënten in het AMC. Patiënten zullen worden benaderd op basis van hun eerdere DDAVP testresultaten. We zullen 10 patiënten met een goede klinische respons en 10 patiënten met een minder goede respons selecteren. Patiënten zullen geïnccludeerd worden na goedkeuring van de METC.

DDAVP zal in 30 minuten intraveneus toegediend worden. We zullen in totaal 5 monster van 10 en 1 monster van 16.5 ml afnemen (1 voorafgaand aan DDAVP inloop en 5 erna op 30 min en 1, 3, 6 en 24 uur). Voor het monster op 24 uur na DDAVP inloop zullen we de patiënten vragen om de volgende dag terug te komen. De bloedmonsters vooraf en tot 6 uur na DDAVP inloop zullen we uit het infuus afnemen. In totaal zal de patiënt maar 2 keer geprikt hoeven worden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

DDAVP zal intraveneus worden toegediend (0.3 g/kg). We zullen zes bloedmonsters serieel afnemen (voorafgaand en op 5 tijdstippen na inloop DDAVP).

Inschatting van belasting en risico

We zullen de patiënten vragen om op twee achtereenvolgende dagen naar het ziekenhuis te komen. Een bezoek duurt de eerste dag ongeveer 7 uur en de tweede dag ongeveer een half uur. We prikken op dag 1 een infuus waarin we eenmalig DDAVP toe zullen dienen. Vlak voor deze toediening nemen we een bloedmonster af. Vervolgens doen we dat een half uur, 1 uur, 3 uur en 6 uur na toediening van DDAVP opnieuw. De bloedmonsters worden allemaal via het infuus afgenomen, de patiënt hoeft hiervoor dus niet opnieuw geprikt te worden. We vragen de patiënt om op de ochtend voorafgaand aan het studiebezoek niet te sporten. Verder vragen we of zij ervoor willen zorgen dat ze niet meer dan 250 ml vocht innemen binnen de 10 uur na toediening van DDAVP. De volgende dag komt de patiënt nog een keer terug om een laatste bloedmonster af te nemen. Gedurende de twee dagen wordt de patiënt in totaal dus tweemaal geprikt (één maal op dag 1 en één maal op dag 2).

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
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)

- Milde hemofilie A (plasmaconcentratie van FVIII tussen 0.06-0.40 IU/ml)
- Reeds DDAVP toegediend gehad (intraveneus met 0.3 ug/ kg) tussen 2000 en 2015 met gedocumenteerde FVIII en van Willebrand plasma levels voorafgaand en na toediening van DDAVP
- DDAVP toegediend in het AMC
- F8 mutatie bekend

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Ernstige of matig-ernstige hemofilie A patiënten (factor VIII $\leq$ 0.05 IU/ml)
- Van Willebrand Factor plasma levels zijn onbekend waardoor van Willebrand ziekte niet uitgesloten kan worden
- Van Willebrand Type 2 Normandy, of sterke verdenking hiervan in verband met vrouwelijke patiënten met bloedingssymptomen in de familie
- Andere bloedingsziektes
- Aanwezigheid van antilichamen tegen FVIII tijdens DDAVP test
- Contra-indicatie voor het gebruik van DDAVP: contusio cerebri, hart- en vaat ziekten (in de voorgeschiedenis, meerder cardiovasculaire risicofactoren en ouder dan 70 jaar), elektrolyten deficiëntie, hematurie, Morbus van Willebrand type 2B, TTP, verminderde nierfunctie, nierbloeding

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Desmopressine
Generieke naam:	DDAVP
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2016-004788-38-NL
CCMO	NL59440.018.16