

DDAVP-behandeling gecombineerd met FVIII-stolfactorconcentraten in patiënten met milde hemofilie A.

Gepubliceerd: 10-12-2015 Laatste bijgewerkt: 19-03-2025

Primaire doel: Het evalueren van de proportie niet-ernstige hemofilie A patiënten die binnen de FVIII-streefwaarden is gedurende de eerste 72 uur na de start van de combinatiebehandeling. Secundaire doelen: 1. Het verkrijgen van data om het populatie...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON47474

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DAVID

Aandoening

- Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
- Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Hemofilie A, stollingsfactor VIII-deficiëntie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: ZonMW, Ferring b.v.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chirurgie, DDAVP, Farmacokinetiek, Hemofilie A, niet-ernstig

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De proportie patiënten die de streefwaarden voor FVIII behaald gedurende de eerste 72 uur na de start van de combinatiebehandeling, zonder het gebruik van extra FVIII-concentraat buiten het doseringsadvies om.

Secundaire uitkomstmaten

1. Een populatiefarmacokinetisch model
2. Aantal en aard van de 'adverse events' gedurende de combinatiebehandeling
3. Incidentie en ernst van bloedingen
4. Incidentie van trombose
5. Incidentie en omvang van tachyfyxie
6. Economische evaluatie
7. Ervaren kwaliteit van zorg

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hemofilie A is een zeldzame, x-gebonden stollingsstoornis, waarbij de secundaire hemostase is aangedaan door een tekort aan stollingsfactor VIII (FVIII). Hierdoor kunnen patiënten lijden aan bloedingen na een klein trauma of rondom een ingreep. Behandeling met FVIII-concentraten is effectief, maar erg duur. In milde en matige hemofilie A-patiënten behoren chirurgische ingrepen en bloedingen tot de belangrijkste behandelindicaties. De behandeling met FVIII-concentraten kost per milde hemofilie A-patiënt gemiddeld $\approx 17,520$ per chirurgische ingreep. Bovendien zijn hoge doses FVIII-concentraten een risicofactor voor het ontwikkelen van FVIII-remmers. Remmers zijn een belangrijke uitdaging in de zorg voor hemofilie A-patiënten, aangezien de

werking van de behandeling met FVIII-concentraten hierdoor teniet wordt gedaan. Dit leidt tot meer complicaties en een hogere mortaliteit. In sommige gevallen, wordt tevens endogeen FVIII geremd door deze remmers, wat leidt tot een ernstig bleedingsfenotype doordat de FVIII-spiegel daalt tot onder 0,01 IE/mL. Daarom is het van het grootste belang om de toediening van FVIII-concentraten te verminderen wanneer er geen strikte indicatie bestaat of er geschikte alternatieven voor handen zijn. De hypothese van deze studie, dat de aanwezigheid van geringe tot matige hoeveelheden endogeen FVIII in milde en matige hemofilie A-patiënten, meer behandelopties mogelijk maakt in deze categorie patiënten. Meer specifiek kan desmopressine (DDAVP) het vrijkomen van endogeen FVIII stimuleren. De endogene FVIII-plasmaspiegels, tijdelijk verhoogd door de DDAVP, kunnen worden aangevuld met FVIII-concentraten tot de FVIII-streefwaarden.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

Het evalueren van de proportie niet-ernstige hemofilie A patiënten die binnen de FVIII-streefwaarden is gedurende de eerste 72 uur na de start van de combinatiebehandeling.

Secondaire doelen:

1. Het verkrijgen van data om het populatie PK-model voor combinatiebehandeling met DDAVP en FVIII-concentraten in niet-ernstige hemofilie A-patiënten te verbeteren.
2. Het vaststellen van (mogelijke) ongunstige effecten van de combinatiebehandeling: bijvoorbeeld bijwerkingen van DDAVP, bloedingen, ontwikkeling van remmers en trombotische episodes
3. Het vaststellen van de proportie patiënten die de FVIII-streefwaarde behaald van de topspiegel voor de operatie/vlak na start van de behandeling.
4. Het vaststellen van de benodigde hoeveelheid FVIII-concentraat.
5. Het evalueren van de intra-individuele reproduceerbaarheid van de FVIII-respons op DDAVP
6. Het evalueren van tachyfylixie en de omvang hiervan.
7. Het uitvoeren van een economische evaluatie om de potentiële kostenvermindering te kwantificeren
8. Het evalueren van de ervaren kwaliteit van zorg in de deelnemende patiënten

Onderzoekopzet

Een multicenter niet-gerandomiseerde klinische trial

Inschatting van belasting en risico

Deze studie heeft als doel de combinatiebehandeling met DDAVP en FVIII-concentraten in milde en matige hemofilie A-patiënten te onderzoeken in

de perioperatieve periode en de periode rondom bloedingen. Gedurende de combinatiebehandeling, worden de FVIII-waarden minstens tweemaaldaags gemeten om de veiligheid te garanderen. In de reguliere zorg wordt dit namelijk vaak slechts eenmaaldaags gedaan.

Bij iedere patiënt zal er voorafgaand aan de operatie, een DDAVP-test worden verricht volgens het protocol van het desbetreffende behandelcentrum. Bij deze procedure, wordt er een standaarddosis DDAVP toegediend per infuus. Hierna wordt de respons van FVIII (en Von Willebrand factor) geëvalueerd door de absolute stijging in deze waarde(n) te meten op verschillende tijdstippen na de toediening. Patiënten waarvan reeds testresultaten beschikbaar zijn, zullen afhankelijk van de manier waarop de test is afgenomen, niet opnieuw getest worden.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015 CN
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015 CN
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Milde of matige hemofilie A (FVIII gelijk aan of hoger dan 0,01 IU/mL)
- Operatie benodigd of lijdend aan een bloeding
- Leeftijd 12-70 jaar
- stolfactorconcentraten benodigd, perioperatief of rondom een bloeding
- behandelduur met FVIII-concentraten van tenminste 48 uur
- mannelijk geslacht
- resultaten van een eerdere DDAVP-test. Indien deze niet aanwezig zijn, dan bereidheid tot het ondergaan van een DDAVP-test.
- (ouderlijk) informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- patiënten met een andere aangeboren of verworven hemostatische aandoening
- erg lage respons op DDAVP 1 uur na toediening: FVIII-stijging $<0,2$ IU/mL
- Klinisch relevante FVIII-remmers ($>0,5$ BU) in de voorgeschiedenis of pre-operatief, tenzij deze succesvol is behandeld met immunotolerantietherapie
- Start van behandeling met FVIII-concentraat >24 uur geleden
- contraindicaties voor DDAVP, zoals cardiovasculaire aandoeningen (zie het protocol, appendix IV)
- Gebruik van comedicaatie met een interactie met DDAVP (zie het protocol, appendix IV)
- Intolerantie jegens voorgaande DDAVP-toedieningen
- DDAVP niet raadzaam in verband met de chirurgische ingreep, volgende de chirurg of hematoloog

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 23-02-2017

Aantal proefpersonen: 50

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Aafact

Generieke naam: Factor VIII

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Advate

Generieke naam: octocog alfa

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Helixate Nexgen

Generieke naam: octocog alfa

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Kogenate

Generieke naam: octocog alfa

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: ReFacto AF

Generieke naam: moroctocog alpfa

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	10-12-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-10-2017

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-11-2017

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-06-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-07-2019

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

ID: 23569

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register

EudraCT

ID

EUCTR2014-005435-14-NL

Register

CCMO

OMON

ID

NL53686.078.15

NL-OMON23569