

Implementatie van farmacokinetisch gestuurd doseren van DDAVP en VWF-bevattende stollingsfactorconcentraten bij von Willebrandziekte

Gepubliceerd: 13-02-2019 Laatste bijgewerkt: 08-02-2025

Onderzoeken of doseren op basis van populatie PK-modellen in VWD-patiënten betrouwbaar en uitvoerbaar is.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54546

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

OPTI-CLOT: To Win

Aandoening

- Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

stollingsstoornis, von Willebrandziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: DDAVP, Farmacokinetiek, Stollingsfactorconcentraat, Von Willebrandziekte

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

A. In geval van DDAVP-test: voorspellende prestatie van het DDAVP populatie

PK-model: betrouwbaarheid van voorspelde FVIII- en VWF:Act spiegels (U/ml),

gedefinieerd als het verschil tussen de voorspelde en werkelijke FVIII- en

VWF:Act spiegels (U/ml).

B. In geval van electieve medische interventies en behandeling met DDAVP of

VWF-bevattend concentraat: voorspellende prestatie van de Bayesiaanse

aanpassingsmethode, gebruik makend van het populatie PK-model voor DDAVP dan

wel VWF-bevattend concentraat: betrouwbaarheid van voorspelde FVIII- en VWF:Act

spiegels (U/ml), gedefinieerd als het verschil tussen de voorspelde en

werkelijke FVIII- en VWF:Act spiegels (U/ml), bereikt na doseren o.b.v. de door

de richtlijn en behandeld arts gestelde streefwaarden.

C. In geval van een bloeding en behandeling met DDAVP of VWF-bevattend

concentraat: voorspellende prestatie van de respectievelijke populatie

PK-modellen: betrouwbaarheid van voorspelde FVIII- en VWF:Act spiegels (U/ml),

gedefinieerd als het verschil tussen de voorspelde en werkelijke FVIII- en

VWFAct spiegels (U/ml), bereikt na doseren.

D. In geval van profylaxe met VWF-bevatten concentraat: voorspellende prestatie

van de Bayesiaanse aanpassingsmethode, gebruik makend van het populatie

PK-model voor VWF-bevattend concentraat:..betrouwbaarheid van voorspelde FVIII-

en VWF:Act spiegels (U/ml), gedefinieerd als het verschil tussen de voorspelde

en werkelijke FVIII- en VWF:Act spiegels (U/ml), bereikt na doseren o.b.v. de door de richtlijn en behandeld arts gestelde streefwaarden.

Secundaire uitkomstmaten

1. (Alleen in B & C): aantal en timing van DDAVP-toedieningen en/of timing en dosering (U/kg) van VWF-bevattend concentraat infusies.
2. (Alleen in B & C): hemostase, gekwantificeerd aan de hand van hemoglobinewaarden (mmol/l), hoeveelheid bloedverlies (ml), incidentie van trombose, en benodigde bloedtransfusies en/of (re)operaties.
3. (Alleen in B & C): duur van ziekenhuisopname (dagen), ziekenhuisbezoeken (dagen).
4. (Alleen in B & C): uitvoerbaarheid van de interventie, gemeten aan de hand van tevredenheid van patiënt en behandelaar en economische impact.
6. (Alleen in geval van DDAVP-test of DDAVP-behandeling): DDAVP plasmaconcentraties (pg/ml).
7. (Alleen in D): De associatie van (real life of voorspelde) FVIII en VWF: Act (top- en dalspiegels) met bloedingsepisodes.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van von Willebrand (VWD) is een aangeboren stollingsstoornis, die veroorzaakt wordt door een deficiëntie of abnormale functie van von Willebrand factor (VWF). In de circulatie is VWF gebonden aan Factor VIII (FVIII), waardoor FVIII beschermd wordt tegen afbraak. Een ernstige VWF-deficiëntie, of een specifiek defect in de interactie met FVIII, veroorzaakt een secundaire matige FVIII-deficiëntie. Het is bekend dat er grote intra- en interindividuele variabiliteit is in plasma VWF levels, afhankelijk van verschillende factoren.

De meeste VWD patiënten krijgen "on demand" behandeling. Het doel van *on demand* behandeling van VWD patiënten is het stoppen of voorkomen van een (her)bloeding door het verhogen of normaliseren van plasma VWF en FVIII spiegels. Dit kan worden gedaan door het vrijkomen van endogeen VWF te stimuleren door toediening van DDAVP, of door toediening van VWF-bevattende concentraten. Een paar VWD atiënten hebben profylactische behandeling met VWF-bevattend concentraat nodig vanwege frequente of ernstige (spontane) bloedingen. De keuze voor het soort behandeling hangt af van het ziekte-type, contra-indicaties voor DDAVP en de ernst van de bloeding of ingreep.

Er zijn grote verschillen in interindividuele DDAVP-respons, maar in het algemeen is aangetoond dat de respons in de individuele patiënt reproduceerbaar en consistent is over de tijd. Door de grote interpatiëntvariabiliteit in respons, is een DDAVP-test benodigd om de DDAVP-respons te kwantificeren in de individuele patiënt. Patiënten die onvoldoende respons vertonen op DDAVP, of die contra-indicaties hebben voor het gebruik van DDAVP, kunnen behandeld worden met VWF-bevattende concentraten, die meestal ook FVIII bevatten. Tot op heden wordt de dosering van de medicatie bepaald aan de hand van het lichaamsgewicht. Gedurende de behandeling worden de plasma FVIII- en VWF spiegels dagelijks bepaald om het risico op bloedingen door te lage spiegels, dan wel het risico op trombose door te hoge spiegels in te schatten. Door eerder onderzoek weten we dat de meeste VWD-patiënten hoge tot zeer hoge FVIII spiegels bereiken, en dat de medicatie mogelijk lager gedoseerd kan worden.

M.b.v. recent ontwikkelde populatie farmacokinetische (popPK) modellen voor de behandeling van VWD met DDAVP en VWF-bevattende concentraten is het mogelijk geworden om voor deze patiënten een geïndividualiseerde dosis te berekenen.

Doel van het onderzoek

Onderzoeken of doseren op basis van populatie PK-modellen in VWD-patiënten betrouwbaar en uitvoerbaar is.

Onderzoeksopzet

Multicenter, niet-gerandomiseerde, open label, cohortstudie in VWD-patiënten die een DDAVP-test ondergaan en VWD-patiënten die behandeling nodig hebben met DDAVP en/of VWF-bevattende concentraten gedurende een electieve medische interventie of gedurende een bloedsepisode en patiënten die een profylaxe met stollingsfactorconcentraat hebben of nodig hebben. Frequentie en timing, en dosering (alleen in het geval van behandeling met VWF-bevattend concentraat) van toediening zal gebaseerd worden op een pre-operatief geconstrueerd individueel PK-model.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten worden behandeld met dezelfde commercieel beschikbare DDAVP of VWF-bevattende concentraten als waarmee zij behandeld zouden worden gedurende de standaardbehandeling. Patiënten zullen niet switchen van product voor studiedoeleinden.

DDAVP-testen: Nieuw gediagnosticeerde VWD-patiënten ondergaan een DDAVP-test om de individuele respons op DDAVP te kwantificeren. In patiënten die een DDAVP-test moeten ondergaan, zal een voorspelling gemaakt worden van de FVIII en VWF activiteit (VWF:Act) spiegels die bereikt zullen worden na infusie van DDAVP op basis van patiëntkarakteristieken, gebruikmakend van het DDAVP populatie PK-model.

>On demand< behandeling: Gedurende electieve tandheelkundige of chirurgische ingrepen zal gestreefd worden naar FVIII en VWF:Act plasmaspiegels zoals beschreven in de richtlijn Behandeling van Hemofilie en aanverwante stoornissen. Echter, de behandelend arts kan naar eigen inzicht specifieke FVIII en VWF:Act streefwaarden vaststellen indien geïndiceerd op basis van het bloedingsfenotype van de patiënt of de ernst van de ingreep of bloeding. Deze patiëntspecifieke streefwaarden zullen nauwkeurig genoteerd worden voor het begin van de behandeling en zullen gecommuniceerd worden naar de klinisch farmacoloog die verantwoordelijk is voor het PK-modelleren. De klinisch farmacoloog zal geïndividualiseerde doseeradviezen verzorgen, waarbij gestreefd wordt naar FVIII en VWF spiegels zoals gesteld door de behandelend arts, gebaseerd op het PK-model en dagelijkse metingen van FVIII en VWF:Act.

Profylactische behandeling: VWD-patiënten die een profylactische behandeling met VWF-bevattend concentraat krijgen of nodig hebben. Er zal gestreefd worden naar FVIII en VWF:Act plasmaspiegels zoals beschreven in de richtlijn Behandeling van Hemofilie en aanverwante stoornissen. Echter, de behandelend arts kan naar eigen inzicht specifieke FVIII en VWF:Act streefwaarden vaststellen indien geïndiceerd op basis van het bloedingsfenotype van de patiënt. Deze patiëntspecifieke streefwaarden zullen nauwkeurig genoteerd worden voor het begin van de behandeling en zullen gecommuniceerd worden naar de klinisch farmacoloog die verantwoordelijk is voor het PK-modelleren. De klinisch farmacoloog zal geïndividualiseerde doseeradviezen verzorgen, waarbij gestreefd wordt naar FVIII en VWF spiegels zoals gesteld door de behandelend arts, gebaseerd op het PK-model en aanvullende metingen van FVIII en VWF:Act.

Individueel PK-profiel: Voor elke patiënt zal een individueel doseeradvies worden gegenereerd op basis van lichaamsgewicht, type ingreep/bloeding, FVIII en VWF:Act streefwaarden perioperatief/gedurende de bloedingsepisode, baseline FVIII en VWF:Act spiegels en het individuele farmacokinetisch profiel.

Individueel DDAVP PK-profiel (DDAVP-test): DDAVP-tests, die gezien kunnen worden als een individueel DDAVP PK-profiel, zullen uitgevoerd worden volgens het standaard protocol.

Individueel PK-profiel voor VWF-bevattend concentraat: Patiënten die een medische interventie moeten ondergaan, waarbij zij behandeld worden met VWF-bevattend concentraat, zullen gevraagd worden om een PK-profiel te ondergaan met ongeveer 25 U/kg Haemate P. Bloedafnames voor bepaling van FVIII en VWF zullen worden gedaan voor ($t=0$) en op 4 tijdstippen binnen 48 uur na bolusinfusie; namelijk op t = piek (10 minuten na stop infusie), $t=2-6$ uur, t = ongeveer 24 uur en t = ongeveer 48 uur na stop infusie. Additionele parameters zullen getest worden volgens het studieprotocol.

Populatie farmacokinetische modellen: Populatie PK modellen voor DDAVP en VWF-bevattende concentraten zijn geconstrueerd m.b.v. het softwareprogramma NONMEM. Deze modellen zijn in staat om de gemiddelde PK-parameters voor FVIII te voorspellen in een populatie van VWD-patiënten, evenals de inter- en intrapatiëntvariabiliteit van deze PK-parameters. In de modellen is de relatie tussen verschillende patiënt- en behandelingskarakteristieken, zoals leeftijd, gewicht, baseline FVIII en VWF, bloedgroep en VWF-spiegels en farmacokinetische parameters beschreven. Hierdoor kan een a priori

voorspelling gemaakt worden van het PK-profiel van FVIII na toediening van DDAVP en VWF-bevattend concentraat. Populatie PK-modellen voor VWF:Act zijn op dit moment in ontwikkeling en zullen beschikbaar zijn voor de start van de studie.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn geen additionele risico's t.o.v. de standaardbehandeling door intensieve monitoring van FVIII/VWF plasmaspiegels. Omdat aangetoond is dat patiënten vaak te hoog dan wel te laag gedoseerd worden o.b.v. het gewicht, is het van groot belang om andere manieren van doseren (zoals PK-gestuurd doseren) te onderzoeken. Dit kan ertoe leiden dat de voorgeschreven FVIII/VWF plasmaspiegels beter gehaald worden, met mogelijk een reductie van het aantal complicaties en reductie van kosten door vermindering van het gebruik van factorconcentraat.

De risico's van het uitvoeren van het PK-profiel zijn klein (hematoom of ongemak door mislukken van venapunctie). Bij jonge kinderen of patiënten met moeilijke veneuze toegang zal geprobeerd worden om een infuus te prikken, zodat via deze toegang meerdere malen bloed verkregen kan worden zonder opnieuw te hoeven prikken.

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)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Geen minimum or maximum leeftijd op inclusiedatum;
- Hemorrhagische diathese of een familieanamnese van von Willebrandziekte met historisch laagste waarden van VWF:Ag <0.60 IU/ml en/of VWF:Act <0.60 IU/ml en/of VWF:CB <0.60 en/of FVIII <0.40 IU/ml;
- Indicatie voor een DDAVP-test (arm A), en/of
- Indicatie voor een medische interventie waarvoor behandeling met DDAVP en/of stollingsfactorconcentraat benodigd (arm B), of
- (Toekomstige) Bloeding waarvoor behandeling met DDAVP en/of stollingsfactorconcentraat benodigd is (arm C), of
- Patiënten die een profylaxe met stollingsfactorenconcentraat hebben of nodig hebben vanwege frequente of ernstige (spontane) bloedingen (arm D).
- Schriftelijke toestemming (informed consent) van patiënt (en indien patiënt <16 jaar, toestemming van ouders)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Enige andere stollingsafwijking
- Verworven VWD
- Aanwezigheid van VWF antistoffen (>0.2 BU)
- Intrekking van (ouderlijke) toestemming

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 08-04-2019

Aantal proefpersonen: 250

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Haemate P

Generieke naam: Humane von Willebrand-factor en humane stollingsfactor VIII

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Minrin

Generieke naam: Desmopressine

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Octostim

Generieke naam: Desmopressine i.n.

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Octostim

Generieke naam: Desmopressine intraveneus of subcutaan

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Wilate

Generieke naam: Humane von Willebrand-factor en humane stollingsfactor VIII

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-02-2019

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-02-2019

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-07-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-12-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-12-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-12-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-02-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum:	13-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2025
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: 20178
Bron: NTR
Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2018-001631-46-NL
CCMO	NL65876.078.18