

# DAVID-studie: perioperatieve combinatiebehandeling van DDAVP met factor VIII-concentraat bij milde hemofilie-A-patiënten

DAVID study: perioperative combination treatment with DDAVP and factor VIII concentrate in mild hemophilia A patients

drs. L.M. Schütte<sup>1</sup>, dr. R.M. van Hest<sup>2</sup>, dr. E. Beckers<sup>3</sup>, dr. M. Coppens<sup>4</sup>, dr. M.H.E. Driessens<sup>5</sup>, prof. dr. H.C.J. Eikenboom<sup>6</sup>, prof. dr. K. Fijnvandraat<sup>7</sup>, dr. B.A.P. Laros-van Gorkom<sup>8</sup>, dr. E.P. Mauser-Bunschoten<sup>9</sup>, prof. dr. K. Meijer<sup>10</sup>, dr. L. Nieuwenhuizen<sup>11</sup>, dr. S. Polinder<sup>12</sup>, prof. dr. F.W.G. Leebeek<sup>13</sup>, dr. M.H. Cnossen<sup>14</sup>, prof. dr. R.A.A. Mathôt<sup>2</sup> en dr. M.J.H.A. Kruij<sup>13</sup>

## Samenvatting

De huidige behandeling van hemofilie-A-patiënten rondom operaties bestaat uit het toedienen van factor VIII-concentraat (FVIII-concentraat) of van DDAVP om het gehalte van FVIII te normaliseren. In 2016 is de DAVID-studie gestart. In deze studie wordt de combinatiebehandeling van DDAVP en FVIII-concentraat geëvalueerd bij milde hemofilie-A-patiënten rondom operaties. Om binnen de perioperatieve streefwaarden voor FVIII te blijven, zal er tevens gebruik worden gemaakt van farmacokinetisch (PK) gestuurd doseren. Hierdoor wordt het goedkopere DDAVP optimaal gebruikt, wat kan leiden tot vermindering van de behandelkosten. Mogelijk

wordt hiermee tevens het risico op de ontwikkeling van remmers tegen FVIII verminderd, aangezien FVIII-concentraat minder hoog wordt gedoseerd door de combinatiebehandeling.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2016;13:246-9)

## Summary

The current treatment of hemophilia A patients consists of factor VIII concentrate (FVIII concentrate) or DDAVP, to normalize the FVIII plasma concentration. In 2016 the DAVID study has started. In this study the combination treatment with DDAVP and FVIII concentrate in mild hemophilia A patients in the perioperative setting is

<sup>1</sup>arts-onderzoeker, afdeling Hematologie, Erasmus Universiteit Medisch Centrum Rotterdam, <sup>2</sup>klinisch farmacoloog, afdeling Farmacologie, Academisch Medisch Centrum, <sup>3</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, <sup>4</sup>internist-vasculair geneeskundige, afdeling Vasculaire Geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, <sup>5</sup>bestuurslid medische zaken, Nederlandse Vereniging van Hemofilie-Patiënten, <sup>6</sup>internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, divisie Trombose en Hemostase, Leids Universitair Medisch Centrum, <sup>7</sup>kinderarts-hematoloog, afdeling Kinderhematologie, Academisch Medisch Centrum, <sup>8</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Radboud universitair medisch centrum, <sup>9</sup>internist-hematoloog, Van Creveldkliniek, <sup>10</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, <sup>11</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Maxima Medisch Centrum, <sup>12</sup>postdoc, afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus Universiteit Medisch Centrum Rotterdam, <sup>13</sup>internist-hematoloog, afdeling hematologie, Erasmus Universiteit Medisch Centrum Rotterdam, <sup>14</sup>kinderarts-hematoloog, afdeling Kinderhematologie, Sophia kindziekenhuis, Erasmus Universiteit Medisch Centrum Rotterdam. Correspondentie graag richten aan DAVID-studie, Erasmus Universiteit Medisch Centrum Rotterdam, Postbus 3400, 3000 CA, Rotterdam, tel: 010 703 31 23, e-mailadres: david@erasmusmc.nl  
Belangenconflict en financiële ondersteuning: prof. dr. H.C.J. Eikenboom: onderzoekssubsidie van CSL Behring, niet gerelateerd aan dit artikel, prof. dr. K. Fijnvandraat: onderzoeks- en onderwijssubsidie van CLS Behring, Baxter, Pfizer, Novo Nordisk en Bayer, niet gerelateerd aan deze studie, dr. B.A.P. Laros-van Gorkom: onderwijssubsidie van Baxter en CSL Behring, niet gerelateerd aan dit artikel, dr. E.P. Mauser-Bunschoten: onderzoeks- en onderwijssubsidie van CLS Behring, Bayer, Baxter, Griffols, Novo Nordisk, Pfizer, Biovitrum en Sanquin, niet gerelateerd aan dit artikel, prof. dr. K. Meijer: onderzoeks- en reissubsidie van Baxter, Bayer, Pfizer en Sanquin, 'speaker fees' van Bayer, BMS, Boehringer Ingelheim en Sanquin, niet gerelateerd aan dit artikel, prof. dr. F.W.G. Leebeek: onderzoekssubsidie van CSL-Behring en Baxter, niet gerelateerd aan dit artikel, dr. M.H. Cnossen: onderzoeks- en onderwijssubsidie van Pfizer, Baxter, Bayer Schering Pharma, Novo Nordisk, Novartis en CSL Behring, alle niet gerelateerd aan dit artikel, dr. M.J.H.A. Kruij: onderzoeksbeurs van Pfizer, niet gerelateerd aan dit artikel, de overige auteurs hebben geen belangenconflict of financiële ondersteuning aangegeven die relevant zijn voor dit artikel.

**Trefwoorden:** chirurgie, DDAVP, farmacokinetiek, hemofilie A

**Keywords:** DDAVP, hemophilia A, pharmacokinetics, surgery

being evaluated. In order to stay within the perioperative target ranges for FVIII, FVIII concentrate will be dosed by PK guidance. DDAVP will be used optimal and costs

may be reduced. Moreover, the risk on FVIII inhibitors may be decreased by the reduction in the use of FVIII concentrate.

### Inleiding

Hemofilie A is een erfelijke stollingsstoornis, veroorzaakt door een tekort aan stollingsfactor VIII (FVIII). Milde patiënten (FVIII >0,05 IE/ml) hebben een verhoogd risico op bloedingen na een (chirurgisch) trauma. Perioperatieve streefwaarden voor FVIII, beschreven in de richtlijn (zie *Tabel 1*), zijn gericht op het voorkomen van bloedingen.<sup>1</sup> De perioperatieve behandeling kan bestaan uit FVIII-concentraat of DDAVP (1-deamino-8-D-arginine vasopressine; desmopressine). FVIII-concentraat is effectief, maar duur. Bovendien hebben wij recentelijk aangetoond dat doseren van FVIII-concentraat in de perioperatieve setting bij hemofilie A lastig is; 65% van de FVIII-metingen zit boven de streefwaarden en 9% eronder.<sup>2</sup> Vergelijkbare resultaten werden recentelijk door onze groep gepubliceerd in een cohort van ernstige hemofilie-A-patiënten.<sup>3</sup> Onderdosering kan leiden tot een verhoogd risico op bloedingen, overdosering leidt tot hogere kosten en vergroot mogelijk het risico op remmers tegen FVIII of trombose.<sup>4,5</sup> DDAVP, de tweede behandelmogelijkheid, zorgt ervoor dat opgeslagen FVIII vrijkomt uit het endotheel. De resulterende FVIII-stijging is meestal onvoldoende voor een operatie. Daarnaast verschilt de DDAVP-respons tussen patiënten en geven herhaalde toedieningen een vermindering in respons (tachyfylixie).<sup>6</sup>

Een combinatiebehandeling met DDAVP en FVIII-concentraat zou daarom uitkomst bieden, maar is tot op heden nooit toegepast. Samen met farmacokinetisch (PK) gestuurd doseren van FVIII-concentraat zou tevens het percentage patiënten dat binnen de streefwaarden wordt gedoseerd, kunnen worden verhoogd. PK-gestuurd doseren maakt geïndividualiseerd doseren mogelijk op basis van populatie-PK-modellen. Deze modellen integreren eerdere informatie van medicatietoedieningen bij een patiënt en informatie over hetzelfde medicament uit de populatie. Dit is eerder effectief gebleken in de profylactische en perioperatieve behandeling van ernstige hemofilie-A-patiënten.<sup>7,8</sup> De gedachte is dat een combinatiebehandeling van DDAVP en FVIII-concentraat leidt tot een effectievere en doelmatigere behandeling.

### Doelstellingen

Het primaire doel van de DAVID-studie is te bewijzen dat de combinatiebehandeling met DDAVP en FVIII-

concentraat, waarbij het FVIII-concentraat PK-gestuurd wordt gedoseerd, het gedeelte van de patiënten dat FVIII-waarden heeft binnen de streefwaarden, kan verhogen, vergeleken met de eerder verkregen resultaten van de standaardbehandeling bij milde hemofilie-A-patiënten.<sup>2</sup> Secundaire doelen zijn het verminderen van het verbruik van FVIII-concentraat, het evalueren van de veiligheid van de combinatiebehandeling, het maken van een economische evaluatie en het evalueren van de ervaren kwaliteit van zorg.

### Studieopzet

De DAVID-studie is een multicentrum interventiestudie. Alle hemofiliebehandelcentra in Nederland nemen deel: Erasmus MC Rotterdam, AMC Amsterdam, LUMC Leiden, Van Creveldkliniek Utrecht, MUMC Maastricht, UMCG Groningen en Radboudumc Nijmegen. Er zullen in totaal 50 milde hemofilie-A-patiënten (FVIII >0,05 IE/ml) worden geïncludeerd, die een operatie zullen ondergaan. Alle patiënten zullen maximaal 3 aaneengesloten dagen een combinatiebehandeling ontvangen van DDAVP en FVIII-concentraat rondom een operatie. Om zo goed mogelijk binnen de FVIII-streefwaarden te doseren, zal de dosering voor iedere patiënt individueel worden berekend door middel van een geïntegreerd PK-model. Dit model is voorafgaand aan de studie geconstrueerd op basis van gegevens van zowel perioperatieve toedieningen van FVIII-concentraat als van DDAVP-toedieningen aan hemofilie-A-patiënten.

Om voor de studie in aanmerking te komen, moeten patiënten tussen 12 en 70 jaar zijn, milde hemofilie A (FVIII >0,05 IE/ml) hebben en een operatie ondergaan, waarvoor ze minimaal 48 uur behandeling met FVIII-concentraat nodig hebben. Daarnaast moet DDAVP minstens een stijging van het FVIII:C geven van 0,20 IE/ml. Als de patiënt om een of andere reden geen DDAVP mag hebben, bijvoorbeeld door comorbiditeit of de aard van de operatie, kan deze patiënt niet worden geïncludeerd. Dit geldt ook voor patiënten die naast hemofilie A een andere stollingsstoornis hebben.

### Uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is het gedeelte van de patiënten dat de eerste 72 uur postoperatief FVIII-waarden binnen de streefwaarden heeft. Om aan dit criterium te

**Tabel 1.** Perioperatieve streefwaarden voor FVIII in IE/ml.<sup>1</sup>

Tijdstip	Streefwaarden FVIII
Dag 0/dag van operatie (0-24 uur)	0,8-1,0 (topspiegel)
Dag 1-4 (24-96 uur)	0,5-0,8 (dalspiegel)
Dag ≥5 (>96 uur)	0,3-0,5 (dalspiegel)

voldoen, mag er buiten het doseeradvies om geen FVIII-concentraat gegeven zijn. De streefwaarden zijn bepaald aan de hand van de richtlijn (zie *Tabel 1*). De arts kan onderbouwd afwijken van de richtlijn. Dit moet dan van tevoren zijn doorgegeven.

De secundaire uitkomstmaten zijn het verbruik van FVIII-concentraat per kilogram per patiënt, de bijwerkingen van de combinatiebehandeling, de incidentie en ernst van bloedingen en trombose, een economische evaluatie en de ervaren kwaliteit van zorg.

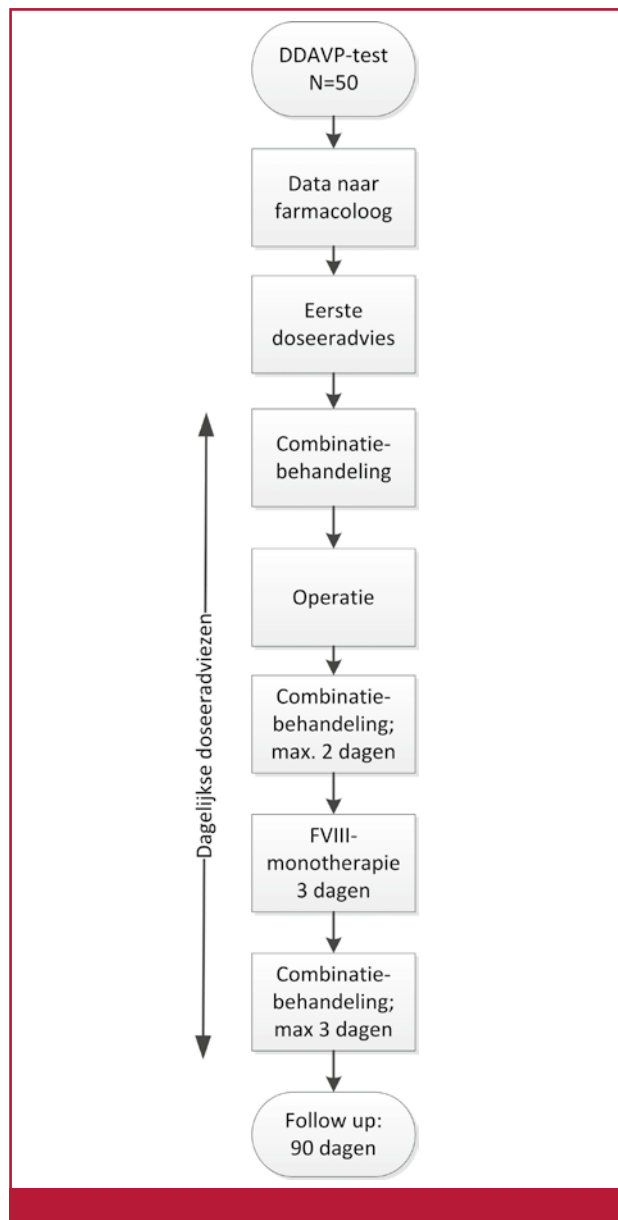
**Methoden**

*DDAVP-test*

Van alle patiënten zijn de resultaten van een DDAVP-testdosering nodig. Dit kunnen resultaten van een eerdere test zijn, als er ten minste 3 FVIII-metingen hebben plaatsgevonden. Indien dat niet het geval is, zal er een nieuwe test worden afgesproken, waarbij de patiënt een standaarddosering DDAVP (0,3 µg/kg) intraveneus krijgt toegediend. Er zullen 1 FVIII-meting voor en 2 FVIII-metingen na de toediening worden verricht om te kunnen gebruiken voor het doseeradvies.

*Farmacokinetisch gestuurd doseren*

Om iedere patiënt van een individueel doseeradvies voor FVIII-concentraat te voorzien, zal er een geïntegreerd PK-model worden gebruikt. Dit model is gebaseerd op gegevens van endogeen FVIII na DDAVP-toedieningen en gegevens van exogeen FVIII na de perioperatieve toediening van FVIII-concentraat bij niet-ernstige hemofilie-A-patiënten (FVIII ≥0,01 IE/ml). Het model beschrijft niet alleen de farmacokinetiek van FVIII-concentraatbehandeling en de respons op DDAVP, maar tevens de inter- en intra-individuele variabiliteit hierin. Het individuele doseeradvies zal worden gemaakt door de eerder verkregen uitslag van de DDAVP-test van de patiënt aan het PK-model toe te voegen. Alhoewel het niet noodzakelijk is voor een doseeradvies, kan de voorspelling nog nauwkeuriger worden gemaakt door



**Figuur 1.** Stroomschema DAVID-studie.

tevens de respons op eerdere toedieningen van FVIII-concentraat bij de individuele patiënt aan het model toe te voegen, indien deze beschikbaar is.

*Perioperatieve behandeling*

De behandelend arts bepaalt de FVIII-streefwaarden die moeten worden gehaald en de duur van de behandeling, die minimaal 48 uur is. Hierop wordt het PK-gestuurde doseeradvies gebaseerd. Aan de hand van de gemeten dal- en topspiegels van FVIII zal dagelijks het doseeradvies worden geactualiseerd. Wanneer op enig moment in de studie de gemeten FVIII-waarden niet voldoende hoog zijn of er een (na)bloeding optreedt, kan de behandelend arts altijd extra FVIII-concentraat toedienen. Zie *Figuur 1* voor het stroomschema van de studie.

## *Ervaren kwaliteit van zorg*

Om de ervaren kwaliteit van zorg te evalueren, zal iedere patiënt voor en na de operatie een vragenlijst invullen. Op beide vragenlijsten kunnen ze van de 10 belangrijkste bijwerkingen van DDAVP aangeven in hoeverre zij daar last van hebben (gehad) op een schaal van 5 punten, eerder gebruikt door Stoof et al.<sup>9</sup> Aan de tweede vragenlijst zijn 3 vragen toegevoegd met betrekking tot de tevredenheid over de behandeling. Er wordt gevraagd een cijfer van 0-100 te geven, te beschrijven welke verandering tot een verbetering zou leiden en welke behandeling hun voorkeur heeft: de FVIII-monotherapie of de combinatiebehandeling. Deze vragen zijn opgesteld in samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Hemofilie-Patiënten (NVHP).

## Referenties

1. Leebeek FW, Mauser-Bunschoten EP. Richtlijn diagnostiek en behandeling van hemofilie en aanverwante hemostasestoornissen. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications, 2009. ISBN 978-90-8523-195-0.
2. Schütte LM, De Rooij N, Hazendonk HC, et al. Perioperative FVIII Concen-

trate Treatment in Mild Hemophilia a Patients Shows a High Rate of Overdosing - David/Opti-Clot Studies. *Blood* 2015;126:3510.

3. Hazendonk HC, Lock J, Mathot RA, et al. Perioperative treatment of hemophilia A patients: blood group O patients are at risk of bleeding complications. *J Thromb Haemost* 2016;14:468-78.
4. Astermark J. FVIII inhibitors: pathogenesis and avoidance. *Blood* 2015; 125:2045-51.
5. Ritchie B, Woodman RC, Poon MC. Deep venous thrombosis in hemophilia A. *Am J Med* 1992;93:699-700.
6. Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). *Br J Haematol* 1992;82:87-93.
7. Bjorkman S. Limited blood sampling for pharmacokinetic dose tailoring of FVIII in the prophylactic treatment of haemophilia A. *Haemophilia* 2010;16:597-605.
8. Hazendonk H, Fijnvandraat K, Lock J, et al. A population pharmacokinetic model for perioperative dosing of factor VIII in hemophilia A patients. *Haematologica* 6 Jul 2016 [E-pub ahead of print].
9. Stoof SC, Cnossen MH, De Maat MP, et al. Side effects of desmopressin in patients with bleeding disorders. *Haemophilia* 2016;22:39-45.

*Ontvangen 7 juli 2016, geaccepteerd 22 juli 2016.*