

Studieprotocol lisinopril-studie

1 INHOUD

2	Titel van het onderzoek	3
3	Onderzoeksnummer	3
4	Algemene informatie	3
4.1	Onderzoeker(s)	3
4.2	Opdrachtgever	3
4.3	Departementen/laboratoria betrokken in het onderzoek	3
5	Achtergrond en rationale voor de studie	3
5.1	Hypertensie bij kinderen	3
5.2	Lisinopril	4
5.2.1	Pediatrische farmacokinetische en –dynamische studies met lisinopril	4
5.2.2	Rationale voor de studie	4
6	Doelstellingen van het onderzoek	5
7	Onderzoeksplan	7
7.1	Overzicht	7
7.2	De proefpersonen	7
7.2.1	Selectie van de studiepopulatie	7
7.2.2	Inclusiecriteria	7
7.2.3	Exclusiecriteria	7
7.2.4	Voorgaande en concomitante therapie	8
7.2.5	Vervanging van een proefpersoon	8
7.2.6	Beperkingen en verboden voor de proefpersonen	8
7.2.7	Mogelijke voordelen en risico's voor de proefpersonen	8
7.3	Procedures	8
7.3.1	Kinderen die nog niet met lisinopril behandeld worden	8
7.3.2	Kinderen die reeds met lisinopril behandeld worden	13
7.4	Medicatie	14
7.4.1	Samenstelling en dosering	14
7.4.2	Registratiehouder	14
7.4.3	Verdeler	14
7.4.4	Verpakking	14
7.4.5	Toedieningsweg	14
7.4.6	Bewaarcondities	14
7.4.7	Gekende bijwerkingen van het geneesmiddel	14

7.4.8	Drug accountability	15
8	Analyse	15
8.1	Berekening van de steekproefomvang	16
8.2	Analyse van de stalen	16
8.3	Statistische analyse.....	16
9	Veiligheid.....	16
9.1	Vitale parameters	16
9.2	Klinisch onderzoek	16
9.3	Zwangerschapstest	17
9.4	Laboratoriumanalyses	17
9.5	Adverse events	17
10	Kwaliteitscontrole en –borging.....	20
11	Verzekering voor schadeloosstelling	20
12	Publicatiebeleid	20
13	Referenties.....	20
14	Independent Ethics Committee (IEC) / Institutional Review Board (IRB)	22
15	guidelines of the international conference on harmonization / good clinical practice.....	22
16	Subject information and informed consent.....	22
17	Case Report Forms.....	23
18	Direct access to source data / documents.....	23
19	Data handling and record keeping.....	23
20	Signature page	24
	Appendix A: groeicurven, Vlaanderen 2004.	25
	Appendix B: tabel voor bloeddrukpercentiel naar lengte, geslacht en leeftijd	29
	Appendix C: lijst met afkortingen.....	31
	Appendix D: referentiewaarden laboratoriumbloedonderzoek in het kader van veiligheid	32
	Appendix E: formules	33
	Appendix F: Richtlijnen betreffende bloedafname bij kleine kinderen.....	34

2 TITEL VAN HET ONDERZOEK

Dosistitratie van lisinopril bij kinderen van 1 tot 18 jaar met primaire of secundaire hypertensie.

3 ONDERZOEKSNUMMER

Protocolnummer: AGO/2012/004

EudraCTnummer: 2012-002927-14

4 ALGEMENE INFORMATIE

4.1 ONDERZOEKER(S)

Prof. dr. Johan Vande Walle, kindernefrologie, dienst pediatrie UZ Gent

Dr. Pauline De Bruyne, dienst pediatrie UZ Gent

4.2 OPDRACHTGEVER

Universiteit Gent

4.3 DEPARTEMENTEN/LABORATORIA BETROKKEN IN HET ONDERZOEK

Op de bloedstalen zullen volgende analyses gebeuren:

- Hemoglobine, totaal aantal witte bloedcellen, eosinofielen, trombocyten, natrium, kalium, chloor, bicarbonaat, creatinine, bilirubine, aspartaat aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), aldosteron, renine: labo klinische biologie UZ Gent
- Lisinoprilconcentratie: extern labo

Op de urinestalen worden volgende analyses verricht per staal:

- Eiwit, creatinine, natrium, kalium en chloor: labo klinische biologie UZ Gent

5 ACHTERGROND EN RATIONALE VOOR DE STUDIE

5.1 HYPERTENSIE BIJ KINDEREN

Alhoewel volwassenen en kinderen met hypertensie vaak met dezelfde antihypertensiva worden behandeld, zijn er belangrijke verschillen tussen beide groepen. Hypertensie bij volwassenen is hoofdzakelijk primair terwijl bij kinderen secundaire hypertensie (ten gevolge van renale parenchymateuze of vasculaire en endocriene aandoeningen) op de voorgrond staat. In de weinige studies die reeds werden uitgevoerd bij kinderen werden angiotensine conversie enzyme-inhibitoren (ACE-inhibitoren) getest bij kinderen met primaire hypertensie. Dit komt echter niet overeen met de klinische praktijk waarbij de kinderen vooral met secundaire hypertensie kampen¹. Longitudinale studies hebben aangetoond dat milde bloeddrukverhoging bij kinderen, hypertensie op volwassen leeftijd tot gevolg kan hebben². De recentste richtlijnen, beschreven door Lurbe et al in 2009³, raden aan om kinderen met graad 1 hypertensie (i.e. systolische en/of diastolische bloeddruk boven de 95^{ste} percentiele voor lengte, geslacht en leeftijd⁴) te behandelen en waarden onder de 90^{ste} percentiele na te streven. Voor kinderen met een chronische nieraandoening zonder proteïnurie worden waarden onder de 75^{ste}

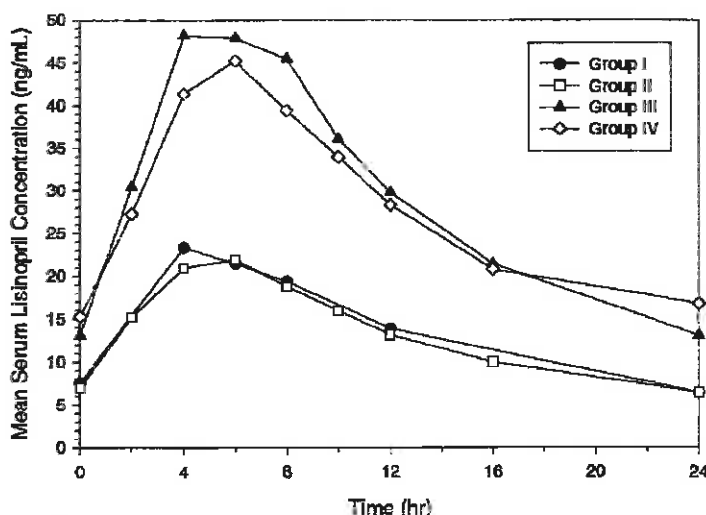
percentiele nagestreefd, bij kinderen met een chronische nieraandoening met proteïnurie dienen waarden onder de 50^{ste} percentiele nagestreeft te worden³. De studie van Benjamin et al leerde echter dat de diastolische bloeddruk als primair eindpunt dient te worden verkozen: het heeft minder fysiologische variabiliteit tussen verschillende metingen dan de systolische bloeddruk⁵.

5.2 LISINOPRIL

Lisinopril is één van de meest gebruikte ACE-inhibitoren. Ze veranderen het evenwicht tussen de vasoconstructieve, zoutretinerende en hypertrofe eigenschappen van angiotensine II én de vasodilaterende en natriuretische eigenschappen van bradykinine. Hierdoor spelen ze een belangrijke rol in de behandeling van volwassenen met chronische cardiovasculaire en renale aandoeningen⁶. Gebaseerd op resultaten van volwassen studies, worden ACE-inhibitoren ook in de pediatrie gebruikt voor de behandeling van hypertensie². Lisinopril wordt bij volwassenen éénmaal per dag gedoseerd. Het heeft een biologische beschikbaarheid van 0.25, de concentraties in het bloed worden niet beïnvloed door de inname van voeding, lisinopril ondergaat geen metabolisme en wordt onveranderd geëxcreteerd via de urine⁷.

5.2.1 PEDIATRISCHE FARMACOKINETISCHE EN -DYNAMISCHE STUDIES MET LISINOPRIL

De eerste en enige *farmacokinetische* data van lisinopril bij kinderen werden aangeleverd door de studie van Hogg et al: hij concludeerde dat de farmacokinetiek bij kinderen deze bij volwassenen "benadert", maar er waren onvoldoende data om dit te staven. De geteste dosistrage voor deze studie was 0.1 tot 0.2mg/kg/dag⁷. In deze studie worden de maximale concentraties behaald na 4 tot 6 uur, met voor elke leeftijdsgroep afzonderlijk een maximaal verschil van amper 4ng/ml tussen de concentratie op 4u en 6u na de toediening van lisinopril (figuur 1)⁷.



Figuur 1: naar Hogg et al⁷: gemiddelde serumconcentraties van lisinopril na een minimum van 6 dagelijkse dosissen van 0.1-0.2mg/kg. Groep I: 9 patiënten van 6 tot 23 maanden, groep II: 8 patiënten van 2 tot 5 jaar, groep III: 12 patiënten van 6 tot 11 jaar en groep IV: 17 patiënten van 12 tot 15 jaar.

De huidige kennis van het middel op pediatrisch *farmacodynamisch* vlak beperkt zich tot de studie van Soffer et al². Conclusies over de dosis-responsrelatie waren in deze studie echter moeilijk te maken aangezien er met gewichtsklassen (in plaats van een individuele dosis aangepast aan gewicht, lengte of lichaamsoppervlakte) werd gewerkt⁵. De geteste dosistrage voor deze farmacodynamische studie was 0.02 tot 0.6mg/kg/dag².

5.2.2 RATIONALE VOOR DE STUDIE

Voorgenoemde studies van Hogg en Soffer zijn uitgevoerd bij borderline hypertensie-patiënten zonder enige comorbiditeit, waardoor dus de populatie die het geneesmiddel het meest nodig heeft, wordt uitgesloten¹. Er werd geen optitrering van de therapie uitgevoerd en er werd geen rekening gehouden met etiologie of

therapiecompliance voor de interpretatie van de resultaten. Er werd geen verklaring gezocht waarom de bloeddruk bij een groot percentage niet binnen normale waarden kon worden gebracht; ook al waren het patiënten met een milde hypertensie.

Er zijn geen data voorhanden over een mogelijk escape mechanisme bij kinderen. Dit is het fenomeen van doorbraak van aldosteron tijdens de behandeling met ACE-inhibitoren. Dit mechanisme is gedocumenteerd bij volwassenen (afhankelijk van de gekozen definitie bij 10-50% van de volwassenen)⁸ en werd ook opgemerkt in de Escape-trial van Wuhl et al⁹ voor proteïnurie bij kinderen met chronische nierinsufficiëntie, maar ook hier ontbreekt een verklaring.

Deze studie zal dus de werkzaamheid en veiligheid van lisinopril evalueren bij kinderen van 1 tot 18 jaar met zowel primaire of secundaire hypertensie. Dit benadert de patiëntenpopulatie in de klinische praktijk. Na raadpleging van de clinicaltrials.gov database blijkt dat een dergelijke studie bij kinderen momenteel niet wordt uitgevoerd.

6 DOELSTELLINGEN VAN HET ONDERZOEK

- Belangrijkste eindpunten: bloeddruk, proteïnurie, lisinoprilconcentraties
- Demografie + voorgeschiedenis
 - Leeftijd
 - Geslacht
 - Gewicht
 - Lengte
 - Body mass index (BMI): berekening zie appendix E
 - Body Surface Area (BSA): berekening zie appendix E
 - Pubertaire ontwikkeling (Tannerstadium)
 - Primair/secundaire hypertensie
 - Concomitante medicatie
- Variabelen
 - Bloeddruk (ambulante controle en 24uurs bloeddrukmeting)
 - Proteïnurie
 - Renine
 - Aldosteron
 - Renine/aldosteronratio
 - Estimated glomerular filtration rate (eGFR): berekening zie appendix E
 - $U_K/U_{Na}+U_K$ (als parameter voor mineralocorticoïd effect)
 - Fractionele excretie van natrium (FeNa): berekening zie appendix E
 - lisinoprilconcentratie

• Bereiken we met gepersonaliseerde optitratie de targetlevels voor bloeddruk?

- Waarbij:
 - Targetlevels:
 - In het algemeen: onder de 90^{ste} percentiele voor bloeddruk op basis van leeftijd, geslacht en lengte³
 - Bij chronische nieraandoening:
 - Onder de 75^{ste} percentiele voor kinderen zonder proteïnurie³
 - Onder de 50^{ste} percentiele voor kinderen met proteïnurie³
 - Gepersonaliseerde optitratie:
 - Optitreren als:
 - de bloeddruk hoger is dan de targetwaarde

- Bij proteïnurie: als de proteïnurie niet naar de helft van de initiële waarde daalde
- Niet optitreren:
 - Bij subjectieve tekenen van hypotensie
 - Bij hyperkaliëmie (serumkalium $>5.3\text{mmol/L}$)
 - Bij creatinestijging $>25\%$
 - Bij serumaldosteron $<10\text{ng/dL}$ en renine $>300\text{pg/mL}$ (=bewijs van maximale blokkering van het renine-angiotensine-aldosteron-systeem (RAAS) en hyperstimulatie van het renine systeem)

- Dose-respons relatie

- Invloed op farmacokinetiek (concentraties op 0 en 4 uur) van:

- Leeftijd
- Geslacht
- Lengte
- BMI
- BSA
- Pubertaire ontwikkeling (Tanner)
- Concomitante medicatie

- Relatie van de lisinoprilconcentraties op 0 en 4 uur met:

- Ambulante bloeddrukdaling (systolisch/diastolisch)
- Al dan niet bereiken van de target level
- Renine/aldosteronratio
- Aldosteron
- Proteïnurie
- Serum kalium
- U_K/U_{Na+U_K}

- Factoren uit de screening die therapierespons of geen therapierespons voorspellen?

- Leeftijd
- Geslacht
- Gewicht
- Lengte
- BMI
- BSA
- Pubertaire ontwikkeling (Tannerstadium)
- Primaire/secundaire bloeddruk
- Baseline bloeddruk
- Baseline renine
- Baseline aldosteron
- Baseline renine/aldosteronratio
- Baseline proteïnurie
- Baseline eGFR
- Baseline U_K/U_{Na+U_K}
- Baseline FeNa

- Voorkomen van escape fenomeen

- Veiligheid

- Spontaan gemelde adverse events
- Ongewone/onverwachte veranderingen in bloeddruk of hartfrequentie

- Serum: natrium, kalium, creatinine, bilirubine, aspartaat aminotransferase (AST) en alanine aminotransferase (ALT)
- Perifeer bloedbeeld: hemoglobine, totaal aantal witte bloedcellen, eosinofielen, thrombocyten

7 ONDERZOEKSPLAN

7.1 OVERZICHT

Monocentrische, interventionele open label studie.

7.2 DE PROEFPERSONEN

7.2.1 SELECTIE VAN DE STUDIEPOPULATIE

33 kinderen, tussen de leeftijd van 1 en 18 jaar met hypertensie (inclusief comorbiditeit) die een antihypertensieve behandeling nodig hebben.

7.2.2 INCLUSIECRITERIA

- Ouders of voogd van het kind moeten vrijwillig het informed consent-formulier tekenen vooraleer de start van de studie.
- Leeftijd tussen 1 en 18 jaar.
- Systolische en/of diastolische bloeddruk (gemiddelde van 3 metingen bij de zittende patiënt) >95ste percentiele voor leeftijd, lengte en geslacht volgens 'The fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents'⁴, bij een ambulante automatische bloeddrukcontrole.
- Bij kinderen ouder dan 6 jaar is het mogelijk een 24 uurs bloeddrukmeting te verrichten en dient deze de diagnose hypertensie te bevestigen.
- Diagnostische uitwerking van verhoogde bloeddruk kon geen reversibele oorzaak aanduiden.

7.2.3 EXCLUSIECRITERIA

Indien de patiënt aan één van de volgende criteria voldoet, zal hij/zij geëxcludeerd worden voor deelname aan de studie:

- Zwangerschap
- Meisjes die seksueel actief zijn kunnen enkel in de studie geïnccludeerd worden indien zij bereid zijn een adequate anticonceptie te gebruiken, tijdens en tot 30 dagen na de studie.
- Afwijkingen in het labo voor de start van de studie:
 - Hyperkaliëmie (serumkalium >5.3mmol/L)
 - Hemoglobine <8g/dL
 - Aspartaat aminotransferase en alanine aminotransferase >3x'upper limit of normal' (ULN)
 - Bilirubine >2xULN
- Abnormaliteiten of ziekten in de mondholte die de vrijstelling of de absorptie van de medicatie zou kunnen beïnvloeden.
- Gekende overgevoeligheid voor ACE-inhibitoren
- Gekende lactose-intolerantie
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem
- Unilaterale of bilaterale stenose van de arteria renalis
- Hartfalen (NYHA klasse II-IV)

- Coarctatio aortae in de voorgeschiedenis
- Concomitante medicatie:
 - Andere geneesmiddelen die inwerken op het renine-angiotensine- aldosteron-systeem
 - Lithium
 - Kaliumsparende diuretica
 - Kaliumsuppletie
 - Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen
 - Aspirine
 - Antidiabetische geneesmiddelen

7.2.4 VOORGAANDE EN CONCOMITANTE THERAPIE

Geen gebruik van volgende concomitante geneesmiddelen in een periode van 30 dagen voor het begin van de studie:

- Andere geneesmiddelen die inwerken op het renine-angiotensine- aldosterone-systeem
- Lithium
- Kaliumsparende diuretica
- Kaliumsuppletie
- Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen
- Aspirine
- Antidiabetische geneesmiddelen

7.2.5 VERVANGING VAN EEN PROEFPERSOON

Indien een proefpersoon uit de studie valt, zal deze niet vervangen worden.

7.2.6 BEPERKINGEN EN VERBODEN VOOR DE PROEFPERSONEN

Geen

7.2.7 MOGELIJKE VOORDELEN EN RISICO'S VOOR DE PROEFPERSONEN

Voor de patiënt die deelneemt aan de studie zal kunnen uitgemaakt worden of hij/zij baat heeft bij een behandeling met lisinopril. Tijdens het verloop van de studie wordt dit geneesmiddel gratis voorzien voor de deelnemers.

De design van de studie houdt geen risico's in.

7.3 PROCEDURES

7.3.1 KINDEREN DIE NOG NIET MET LISINOPRIL BEHANDELD WORDEN

7.3.1.1 STUDIEVERLOOP

Na het bespreken en ondertekenen van het informed consent, wordt als screening een anamnese, klinisch onderzoek, bloedonderzoek en urineonderzoek verricht. Conform de klinische praktijk wordt bij de kinderen > 6 jaar eveneens een 24uurs bloeddrukmeting verricht om 'white coat hypertension' uit te sluiten. Na controle van de inclusie- en exclusiecriteria kan met de studie worden gestart. De bloeddruk wordt bij de start van de studie aan beide armen gemeten. Indien er een klinisch belangrijk verschil is tussen de metingen van beide armen (≥ 10 mmHg in systolische bloeddruk en/of ≥ 5 mmHg in diastolische bloeddruk), wordt de arm met de hoogste meting gekozen voor de volgende metingen. Als er geen significant verschil is tussen beide armen, zal men de volgende metingen doen aan de niet-dominante arm. De eerste dosis lisinopril wordt in het ziekenhuis

ingenomen. De dosis dient 's morgens tussen 7 en 9u met een beetje water te worden ingenomen. Voor de kinderen die geen capsules kunnen inslikken mogen de ouders de capsules openen en de inhoud mengen in 10ml water. Er wordt gedoseerd volgens individueel gewicht en niet volgens gewichtsklassen. Er wordt gestart met een dosis van 0.1mg/kg/dag PO en per maand wordt er opgetitreerd met 0.1mg/kg/dag tot een maximum van 0.4mg/kg/dag. Deze perorale dosis wordt aangepast (verminderd) bij kinderen met een nierinsufficiëntie waarbij de GFR <30ml/min (appendix E) volgens volgende richtlijn:

- >30 ml/min: startdosis 0,05mg/kg/dag, titraties met +0,05mg/kg/dag. Maximum dosis: 0,2mg/kg/dag.
- 10-30 ml/min: startdosis 0,025mg/kg/dag, and titraties met +0,025mg/kg/dag. Maximum dosis: 0,1mg/kg/dag.
- <10 ml/min: startdosis 0,0125mg/kg/dag, and titraties met +0,0125mg/kg/dag. Maximum dosis: 0,05mg/kg/dag.

De titratie voor alle studiepatiënten wordt stopgezet bij symptomen van hypotensie (duizeligheid), als de target wordt bereikt, bij hyperkaliëmie, een onverklaarde stijging van het creatinine of bij renine >300pg/mL en aldosteron <10ng/dL. De bloeddruk wordt gemeten voor een volgende inname van het geneesmiddel. De verdere opvolging hangt af van de noodzaak tot verdere optitratie van de dosis lisinopril. We voorzien een window van 3 dagen voor de controles.

Voor de kinderen die dit wensen wordt een lokaal verdovende crème (met lidocaïne en prilocaïne) voorzien om aan te brengen op de arm/hand, voor de bloedafname. Deze crème werd goedgekeurd en geregistreerd voor kinderen vanaf 1 jaar. Bij de bloedafnames voor de lisinoprilconcentraties (visit 3, 5, 7 en 9) wordt een intraveneuze catheter geplaatst zodat zowel de bloedafname op tijdstip 0 en tijdstip 4u maar één prik vereisen.

Voor de patient met het maximum aantal dosistitraties zal in totaal 20ml bloed afgenomen worden over een periode van 4 maanden. Hierbij worden de richtlijnen betreffende bloedafname bij kleine kinderen aangesproken (appendix F).

Tabel 2: Situatieschets: dosis tot 0.2mg/kg/d, daarna geen optitreren meer noodzakelijk (i.e. 0.2mg/kg/d* voldoende)

Dositratie op basis van vooropgestelde criteria										
									Lisinopril 0.4mg/kg	
									Lisinopril 0.3mg/kg	
									Lisinopril 0.2mg/kg*	
									Lisinopril 0.1mg/kg*	
	Screening									
	V1 Dag -14 tot -1	V2 Dag 1 Week 1	V3 Dag 15 Week 3	V4 Dag 29 Week 5	V5 Dag 43 Week 7	V6 Dag 57 Week 9	V7 Dag 71 Week 11	V8 Dag 85 Week 13	V9 Dag 99 Week 15	V10 Dag 113 Week 17
Informed consent	x									
Anamnese (demografie + voorgeschiedenis)	x									
Klinisch onderzoek	x	x	x	x	x	x				x
Vitale parameters	x	x	x	x	x	x				x
Tanner stage	x					x				
24uurs bloeddrukmeting*	x									x
Bloedonderzoek – veiligheid	x		x		x					x
Bloedonderzoek – renine/aldosteron	x		x	x	x					x
Bloedonderzoek – PK (t=0 en 4u)			x		x					
Ochtendurine	x		x		x					x
Info teratogeniciteit	x	x	x	x	x	x				x
Zwangerschapstest	x			x		x				
Verdeling medicatie		x	x	x	x	x				
Adverse events		x	x	x	x	x				x
Bloedvolume	2 ml		4 ml	1ml	4 ml					2ml

We voorzien een window van +/- 3 dagen voor de controles.

* Vanaf 6 jaar

* dosisvermindering bij GFR < 30ml/min : volgens richtlijnen beschreven in item 7.3.1.1.

Tabel 3: Situatieschets: dosis tot 0.3mg/kg/d, daarna geen optitreren meer noodzakelijk (i.e. 0.3mg/kg/d* voldoende)

Dosistitratie op basis van vooropgestelde criteria										
									Lisinopril 0.4mg/kg	
									Lisinopril 0.3mg/kg*	
									Lisinopril 0.2mg/kg*	
									Lisinopril 0.1mg/kg*	
Screening										
	V1 Dag -14 tot -1	V2 Dag 1 Week 1	V3 Dag 15 Week 3	V4 Dag 29 Week 5	V5 Dag 43 Week 7	V6 Dag 57 Week 9	V7 Dag 71 Week 11	V8 Dag 85 Week 13	V9 Dag 99 Week 15	V10 Dag 113 Week 17
Informed consent	x									
Anamnese (demografie + voorgeschiedenis)	x									
Klinisch onderzoek	x	x	x	x	x	x	x	x		x
Vitale parameters	x	x	x	x	x	x	x	x		x
Tanner stage	x					x				
24uurs bloeddrukmeting*	x									x
Bloedonderzoek – veiligheid	x		x		x		x			
Bloedonderzoek – renine/aldosteron	x		x	x	x		x			x
Bloedonderzoek – PK (t=0 en 4u)			x		x		x			
Ochtendurine	x		x		x		x			x
Info teratogeniciteit	x	x	x	x	x	x	x	x		x
Zwangerschapstest	x			x		x		x		
Verdeling medicatie		x	x	x	x	x	x	x		
Adverse events		x	x	x	x	x	x	x		x
Bloedvolume	2 ml		4 ml	1ml	4 ml		4 ml			1ml

We voorzien een window van +/- 3 dagen voor de controles.

* Vanaf 6 jaar

* dosisvermindering bij GFR< 30ml/min : volgens richtlijnen beschreven in item 7.3.1.1.

Tabel 4: Situatieschets: dosis tot 0.4mg/kg/d*

Dositratie op basis van vooropgestelde criteria										
	<div style="text-align: right;"> Lisinopril 0.4mg/kg* </div> <div style="text-align: right;"> Lisinopril 0.3mg/kg* </div> <div style="text-align: right;"> Lisinopril 0.2mg/kg* </div> <div style="text-align: right;"> Lisinopril 0.1mg/kg* </div>									
	Screening									
	V1 Dag -14 tot -1	V2 Dag 1 Week 1	V3 Dag 15 Week 3	V4 Dag 29 Week 5	V5 Dag 43 Week 7	V6 Dag 57 Week 9	V7 Dag 71 Week 11	V8 Dag 85 Week 13	V9 Dag 99 Week 15	V10 Dag 113 Week 17
Informed consent	x									
Anamnese (demografie + voorgeschiedenis)										
Klinisch onderzoek	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Vitale parameters	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Tanner stage	x					x				
24uurs bloeddrukmeting*	x									x
Bloedonderzoek – veiligheid	x		x		x		x		x	x
Bloedonderzoek – renine/aldosteron	x		x	x	x		x		x	
Bloedonderzoek – PK (t=0 en 4u)			x		x		x		x	
Ochtendurine	x		x		x		x		x	x
Info teratogeniciteit	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Zwangerschapstest	x			x		x		x		
Verdeling medicatie		x	x	x	x	x	x	x	x	
Adverse events		x	x	x	x	x	x	x	x	x
Bloedvolume	2 ml		4 ml	1ml	4 ml		4 ml		4 ml	1ml

We voorzien een window van +/- 3 dagen voor de controles.

* Vanaf 6 jaar

* dosisvermindering bij GFR < 30ml/min : volgens richtlijnen beschreven in item 7.3.1.1.

7.3.2 KINDEREN DIE REEDS MET LISINOPRIL BEHANDELD WORDEN.

7.3.2.1 STUDIEVERLOOP

Kinderen die reeds behandeld worden met lisinopril, kunnen in de studie geïnccludeerd worden als er voldoende gegevens van de periode voor de start van lisinopril (voornamelijk renine-aldosteronratio) voorhanden zijn. Na het bespreken en ondertekenen van het informed consent en na controle van de inclusie- en exclusiecriteria kan met de studie worden gestart. De bloeddruk wordt bij de start van de studie aan beide armen gemeten. Indien er een klinisch belangrijk verschil is tussen de metingen van beide armen (≥ 10 mmHg in systolische bloeddruk en/of ≥ 5 mmHg in diastolische bloeddruk), wordt de arm met de hoogste meting

gekozen voor de volgende metingen. Als er geen significant verschil is tussen beide armen, zal men de volgende metingen doen aan de niet-dominante arm. Vermoedelijk zal de dosis waarmee de patiënt behandeld worden, niet precies met onze dosering van 0.1; 0.2; 0.3 en 0.4mg/kg (of de aangepaste dosering voor kinderen met nierisufficiëntie) overeenkomen. De dosis waarmee die patiënten in de studie zullen starten wordt herleid naar de standaarddosering die de huidige dosis het best benadert. De eerste dosis lisinopril binnen de studie wordt in het ziekenhuis ingenomen. De patiënten zullen dus starten bij visit 2, 4 of 6 en de dosistitratie gebeurt volgens bovengenoemde criteria.

7.4 MEDICATIE

7.4.1 SAMENSTELLING EN DOSERING

Zestril, lisinopril-anhydraat.

Magistrale bereiding door de ziekenhuisapotheek, waarbij de dosis wordt berekend op basis van het gewicht, tot op 0.1mg nauwkeurig.

7.4.2 REGISTRATIEHOUDER

Zestril: NV AstraZeneca SA, B - 1180 Brussel.

7.4.3 VERDELER

Ziekenhuisapotheek, Universitair Ziekenhuis Gent

7.4.4 VERPAKKING

Iedere capsule zal individueel in een blisterpouch verpakt worden, die op hun beurt in een kartonnen omdoos zullen bewaard worden.

7.4.5 TOEDIENINGSWEG

Oraal. Voor de kinderen die geen capsules kunnen inslikken mogen de ouders de capsules openen en de inhoud mengen in 10ml water.

7.4.6 BEWAARCONDITIES

Bewaren bij kamertemperatuur beneden 30°C.

7.4.7 GEKENDE BIJWERKINGEN VAN HET GENEESMIDDEL

De meest frequente ongewenste effecten van lisinopril zijn:

- Duizeligheid, hoofdpijn, diarree, vermoeidheid en misselijkheid.
- Droge hoest kan optreden bij een aanzienlijk percentage patiënten. Deze hoest verdwijnt evenwel snel na stopzetten van de therapie.

Andere minder frequente ongewenste effecten zijn:

- Orthostatische effecten met inbegrip van hypotensie, rash en asthenie.
- Patiënten met decompensatio cordis kunnen onder hoge doses lisinopril meer geneigd zijn symptomen geassocieerd met hypotensie (duizeligheid, syncope) en biochemische wijzigingen geassocieerd met verstoorde nierfunctie (hyperkaliëmie en verhoogd serumcreatinine) te vertonen, zoals kan verwacht worden met een ACE-inhibitor.
- Overgevoeligheid/angioneurotisch oedeem. Er werden enkele zeldzame gevallen van angioneurotisch oedeem van het gelaat, de extremiteiten, de lippen, de tong, de glottis en/of de larynx beschreven.

Bijwerkingen die zelden voorkwamen in de klinische studies of voorkwamen na het op de markt brengen van het geneesmiddel, omvatten:

- Cardiovasculair stelsel.
 - Myocardinfarct of cerebrovasculaire aandoening die mogelijk het gevolg kunnen zijn van een overdreven hypotensie bij patiënten met een hoog risico
 - Palpataties.
 - Tachycardie.
- Spijsverteringsstelsel.
 - Abdominale pijn.
 - Droge mond.
 - Hepatitis (hepatocellulair of cholestatisch).
 - Geelzucht.
- Zenuwstelsel.
 - Verandering in humeur.
 - Mentale verwarring.
- Huid.
 - Urticaria.
 - Diaphoresis.
- Urogenitaal stelsel.
 - Uremie.
 - Oligurie/anurie.
 - Stoornis van de nierfunctie.
 - Acute nierinsufficiëntie.
 - Impotentie.

Een associatie van symptomen werd gerapporteerd waaronder:

Koorts, vasculitis, myalgie, arthralgie/arthritis, een positieve test op antinucleaire antilichamen, een verhoogde erythrocyten-sedimentatie-snelheid, eosinofilie en leucocytose. Rash, fotosensibiliteit of andere huidreacties kunnen optreden.

Klinische laboratoriumbevindingen.

De toediening van lisinopril ging zelden gepaard met klinisch belangrijke afwijkingen in de gebruikelijke laboratoriumparameters. Verhogingen van het bloedureumgehalte en het serumcreatinine, leverenzymen en serumbilirubine, die na staken van de toediening van lisinopril gewoonlijk reversibel waren, werden waargenomen. Geringe verlagingen van het hemoglobine en de hematocriet waren klinisch zelden belangrijk tenzij er tevens een andere oorzaak van anemie bestond. Hyperkaliëmie werd beschreven.

Teratogeniciteit

Zwangerschap is een contra-indicatie voor het gebruik van Zestril. Van zodra zwangerschap vastgesteld wordt moet de behandeling met Zestril stopgezet worden. Het is niet gekend of het gebruik tijdens het eerste trimester van de zwangerschap een negatieve invloed kan hebben op de foetus. Wanneer Zestril ingenomen werd tijdens een later stadium van de zwangerschap werden daarentegen verwikkelingen gerapporteerd waaronder foetale hypotensie, nierinsufficiëntie en oligohydramnie. Hyperkaliëmie en schedel-hypoplasie werd waargenomen bij het gebruik van ACE-inhibitoren tijdens het tweede en derde trimester.

7.4.8 DRUG ACCOUNTABILITY

Levering en hantering van de onderzoeksproducten zal gedocumenteerd worden.

8 ANALYSE

8.1 BEREKENING VAN DE STEEKPROEFOMVANG

Met de conventionele therapie zal 10% van de patiënten de targetbloeddruk bereiken en kent 50% een verbetering. Het primaire doel van deze studie is met een gepersonaliseerde optitrering het bereiken van de targetlevels bij 30% van de patiënten en een verbetering bij 60% van de patiënten. Voor een power van 90% zijn hiervoor 33 patiënten nodig.

8.2 ANALYSE VAN DE STALEN

Op de bloedstalen zullen volgende analyses gebeuren:

- Hemoglobine, totaal aantal witte bloedcellen, eosinofielen, thrombocyten, natrium, kalium, chloor, bicarbonaat, creatinine, bilirubine, aspartaat aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), aldosteron, renine: labo klinische biologie UZ Gent
- Lisinoprilconcentratie: extern labo

Op de urinestalen worden volgende analyses verricht per staal:

- Eiwit, creatinine, natrium, kalium en chloor: labo klinische biologie UZ Gent

8.3 STATISTISCHE ANALYSE

De statistische analyse zal enerzijds beschrijvend zijn. De farmacokinetische variabele is de plasmaconcentratie van lisinopril. De farmacodynamische variabelen zijn in eerste plaats de diastolische/systolische bloeddrukverlaging, in de tweede plaats het verdwijnen van proteïnurie. Het primair objectief is nagaan of we de targetbloeddruk kunnen bereiken met een gepersonaliseerde optitrering van de dosis lisinopril. Het resultaat is beschrijvend. Een secundair objectief is nagaan of er een invloed is van gewicht, lengte, BMI, leeftijd, geslacht of pubertaire ontwikkeling op de plasmaconcentraties. Dit zal nagegaan worden volgens passend lineair of nonlineair model.

9 VEILIGHEID

9.1 VITALE PARAMETERS

Systolische en diastolische bloeddruk en hartfrequentie van de zittende patiënt worden bepaald op elk evaluatiemoment tijdens het onderzoek. De bloeddruk wordt driemaal gemeten bij de patiënt die reeds vijf minuten neerzit. De grootte van de bloeddrukmanchette wordt gekozen volgens de richtlijnen van 'The fourth Report on Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents'⁴ (tabel5). De bloeddruk wordt gemeten aan de niet-dominante arm. De hartfrequentie van de patiënt wordt daarna gemeten.

Age Range	Width, cm	Length, cm	Maximum Arm Circumference, cm*
Newborn	4	8	10
Infant	6	12	15
Child	8	18	22
Small adult	10	24	26
Adult	12	30	34
Large adult	16	38	44
High	20	42	52

* Calculated so that the largest arm would still allow the bladder to encircle arm by at least 80%.

Tabel 5: aanbevolen grootte van de bloeddrukmanchette⁴

9.2 KLINISCH ONDERZOEK

Bij elke consultatie wordt een klinisch onderzoek verricht door de onderzoeker.

9.3 ZWANGERSCHAPSTEST

Bij de screening wordt een zwangerschapstest verricht bij alle meisjes van 8 jaar, fysiologisch in staat om zwanger te worden. Daarna dient de seksueel actieve patiënt een adequate anticonceptie te gebruiken, tot 30 dagen na het beëindigen van de studie. De informatie hierover wordt niet doorgegeven aan de ouders. De zwangerschapstest wordt maandelijks herhaald, dus bij elke mogelijke dosistitratie. Voor de kinderen die reeds vroeg op een stabiele dosis staan, zal de zwangerschapstest herhaald worden bij elk bezoek aan het ziekenhuis (tabel 1, 2, 3 en 4). De zwangerschapstest wordt verricht op urine. Bij een positieve test wordt de studiemedicatie onmiddellijk gestopt tot een bepaling van beta-hCG op bloed wordt bepaald die negatief is. Bij een positieve test op bloed wordt de patiënt teruggetrokken uit de studie. Dit wordt geregistreerd als een serious adverse event.

9.4 LABORATORIUMANALYSES

Bij consultaties 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 en 10 staat een bloedafname gepland. Deze bloedafnames gebeuren in het kader van:

- veiligheidsevaluatie : hemoglobine, totaal aantal witte bloedcellen, eosinofielen, trombocyten, natrium, kalium, chloor, bicarbonaat, creatinine, bilirubine, aspartaat aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) (referentiewaarden in appendix D);
- beoordeling van 'efficacy': renine en aldosteron en
- farmacokinetiek: bepaling van lisinoprilconcentraties voor en 4uur na de inname van lisinopril.

Het totale bloedvolume voor deze evaluaties staat vermeld in tabel 1 tot 4.

Bij consultaties 1, 3, 5, 7, 9 en 10 wordt ook de ochtendurine gecontroleerd. Deze controles gebeuren in het kader van 'efficacy', voor de berekening van proteïnurie en $U_K/U_{Na}+U_K$.

9.5 ADVERSE EVENTS

List of abbreviations

AE	Adverse Event
CA	Competent Authority
EC	Ethics Committee
SAE	Serious Adverse Event
SSAR	Suspected Serious Adverse Reaction
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction

Adverse events (AE)

The following information will be recorded:

- nature of adverse event
- date and time of occurrence and disappearance
- intensity: mild, moderate or severe
- frequency: once, continuous or intermittent
- decision regarding study: continuation or withdrawal
- relation to the study medication (see below)

AE's will be recorded from the first drug administration until the end of the trial.

Special attention will be given to those subjects who have discontinued the trial for an AE, or who experienced a severe or a serious AE.

Definitions of Adverse Event (AE)

Any untoward medical occurrence in a patient or clinical investigation subject administered a pharmaceutical product and which does not necessarily have a causal relationship with this treatment. An adverse event (AE) can therefore be any unfavorable and unintended sign (including an abnormal finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medicinal (investigational) product, whether or not related to the medicinal (investigational) product.

Serious Adverse Event (SAE)

Any untoward medical occurrence that at any dose:

- results in death
 - is life-threatening
 - requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization,
 - results in persistent or significant disability/incapacity,
- or
- is a congenital anomaly/birth defect.

Note: Medical and scientific judgment should be exercised in deciding whether expedited reporting is appropriate in other situations, such as important medical events that may not be immediately life-threatening or result in death or hospitalization but may jeopardize the subject or may require intervention to prevent one of the outcomes listed in the definition above.

Unexpected adverse event

An adverse event, the nature or severity of which is not consistent with the applicable product information (e.g., Investigator's Brochure for an unapproved investigational product or package insert/summary of product characteristics for an approved product).

Life-threatening

Any event in which the subject was at risk of death at the time of the event; it does not refer to an event which hypothetically might have caused death if it were more severe.

Associated with the use of the drug

An adverse event is considered associated with the use of the drug if the attribution is possible, probable or definitive.

Attribution definitions

Not related

An adverse event which is not related to the use of the drug.

Unlikely

An adverse event for which an alternative explanation is more likely – e.g. concomitant drug(s), concomitant disease(s), and/or the relationship in time suggests that a causal relationship is unlikely.

Possible

An adverse event which might be due to the use of the drug. An alternative explanation – e.g. concomitant drug(s), concomitant disease(s), – is inconclusive. The relationship in time is reasonable; therefore the causal relationship cannot be excluded.

Probable

An adverse event which might be due to the use of the drug. The relationship in time is suggestive (e.g. confirmed by dechallenge). An alternative explanation is less likely – e.g. concomitant drug(s), concomitant disease(s).

Definitely

An adverse event which is listed as a possible adverse reaction and cannot be reasonably explained by an alternative explanation - e.g. concomitant drug(s), concomitant disease(s). The relationship in time is very suggestive (e.g. it is confirmed by dechallenge and rechallenge).

Reporting of adverse events

Adverse events will be reported between the first dose administration of trial medication and the last trial related activity.

All AEs and SAE's will be recorded in the patient's file and in the CRF. All SAE's will be reported as described below.

Medical events that occur between signing of the Informed Consent and the first intake of trial medication will be documented on the medical and surgical history section and concomitant diseases page of the CRF.

SAE's occurring within a period of 30 days following the last intake of trial medication will also be handled as such if spontaneously reported to the investigator.

All serious adverse events (SAE) and pregnancies occurring during clinical trials must be reported by the local Principal Investigator within 2 working days after becoming aware of the SAE to:

- The local EC
- The Trial Bureau of the University Hospital Ghent
- The Coordinating Investigator

This reporting is done by using the appropriate SAE form. For the contact details, see below.

It is the responsibility of the local Principal Investigator to report the local SAE's to the local EC.

In case the investigator decides the SAE is a SUSAR (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction), the Trial Bureau will report the SUSAR to the Central EC and the CA within the timelines as defined in national legislation. The National Coordinating Investigator reports the SUSAR to all local Principal Investigators.

in case of a life-threatening SUSAR the entire reporting process must be completed within 7 calendar days. In case of a non life-threatening SUSAR the reporting process must be completed within 15 calendar days.

The first report of a serious adverse event may be made by telephone, e-mail or facsimile (FAX).

Contact details of the Trial Bureau:

e-mail: Trialbureau@uzgent.be
tel.: 09/332 05 00
fax: 09/332 05 20

Contact details of the National Coordinating Investigator:

e-mail: joan.vandewalle@ugent.be
tel.: 09/332 24 83
fax: 09/332 21 70

The investigator must provide the minimal information: i.e. trial number, subject's initials and date of birth, medication code number, period of intake, nature of the adverse event and investigator's attribution. This report of a serious adverse event by telephone must always be confirmed by a written, more detailed report. For this purpose the appropriate SAE form will be used. Pregnancies occurring during clinical trials are considered immediately reportable events. They must be reported as soon as possible using the same SAE form. The outcome of the pregnancy must also be reported.

If the subjects are not under 24-hour supervision of the investigator or his/her staff (out-patients, volunteers), they (or their designee, if appropriate) must be provided with a "trial card" indicating the name of the investigational product, the trial number, the investigator's name and a 24-hour emergency contact number.

Annual Safety Reporting

The Trial Bureau will ask the National Coordinating Investigator for an annual report containing an overview of all SSARs (Suspected Serious Adverse Reaction) and a summary regarding the safety of the trial subjects. The Trial Bureau will send this report to the Central EC and the CA within the timelines as defined in national legislation.

10 KWALITEITSCONTROLE EN –BORGING

De data worden verzameld en geanalyseerd volgens de Good Clinical Practice richtlijnen van de International Conference on Harmonisation (ICH).

Alle originele gegevens worden bewaard in het patiëntendossier. De studiegegevens zijn:

- Het studiedocument waarop de demografische parameters, de beschrijving van het klinisch onderzoek, de vitale parameters en de adverse events worden genoteerd.
- Resultaten van de laboratoriumanalyses.
- Resultaten van de bepaling van de lisinoprilconcentraties.
- Resultaten van de urinecontroles.

Kwaliteitscontrole van de data in de CRF's zal gebeuren door vergelijking van de data tussen de brondocumenten en de CRF's door een persoon die niet betrokken was bij het invullen van de CRF's.

11 VERZEKERING VOOR SCHADELOOSSTELLING

No Fault Universiteit Gent

12 PUBLICATIEBELEID

De verkregen studieresultaten zullen gepubliceerd worden waarbij inhoud en auteurs in overeenstemming zullen zijn met de Vancouver-richtlijnen. Hierbij zal ook de privacy van de proefpersonen te allen tijde gerespecteerd worden.

13 REFERENTIES

- 1 Raes A, Malfait F, Van Aken S, France A, Donckerwolcke R, Vande Walle J. Lisinopril in paediatric medicine: a retrospective chart review of long-term treatment in children. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2007; **8**: 3-12.
- 2 Soffer B, Zhang Z, Miller K, Vogt BA, Shahinfar S. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of lisinopril for children with hypertension. *Am J Hypertens.* 2003; **16**: 795-800.
- 3 Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, *et al.* Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2009; **27**: 1719-42.
- 4 The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004; **114**: 555-76.
- 5 Benjamin DK, Jr., Smith PB, Jadhav P, Gobburu JV, Murphy MD, Hasselblad V, *et al.* Pediatric antihypertensive trial failures: analysis of end points and dose range. *Hypertension.* 2008; **51**: 834-40.
- 6 Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation.* 1998; **97**: 1411-20.
- 7 Hogg RJ, Delucchi A, Sakihara G, Wells TG, Tenney F, Batisky DL, *et al.* A multicenter study of the pharmacokinetics of lisinopril in pediatric patients with hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2007; **22**: 695-701.

- 8 Bomback AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007; **3**: 486-92.
- 9 Wuhl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Zurowska A, *et al.* Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med.* 2009; **361**: 1639-50.

Part II : General part of the protocol

14 INDEPENDENT ETHICS COMMITTEE (IEC) / INSTITUTIONAL REVIEW BOARD (IRB)

This trial can only be undertaken after full approval of the protocol and addenda has been obtained from the IEC/IRB. This document must be dated and clearly identify the protocol, amendments (if any), the informed consent form and any applicable recruiting materials and subject compensation programs approved.

During the trial, the following documents will be sent to the IEC/IRB for their review:

- reports of adverse events that are serious, unexpected and associated with the investigational drug
- all protocol amendments and revised informed consent form (if any).

Amendments should not be implemented without prior review and documented approval / favorable opinion from the IEC/IRB except when necessary to eliminate an immediate hazard to trial subjects or when the change involves only logistical or administrative aspects of the trial.

Reports on, and reviews of the trial and its progress will be submitted to the IEC/IRB by the investigator at intervals stipulated in their guidelines.

At the end of the trial, the investigator will notify the IEC/IRB about the trial completion.

15 GUIDELINES OF THE INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION / GOOD CLINICAL PRACTICE

This trial will be conducted in accordance with the protocol, current ICH-GCP guidelines and applicable law(s).

Good Clinical Practice (GCP) is an international ethical and scientific quality standard for designing, conducting, recording and reporting trials that involve the participation of human subjects. Compliance with this standard provides public assurance that the rights, safety and well-being of trial subjects are protected, consistent with the principles that have their origin in the Declaration of Helsinki, and that the clinical trial data are credible.

16 SUBJECT INFORMATION AND INFORMED CONSENT

Prior to entry in the trial, the investigator must explain to potential subjects or their legal representatives the trial and the implication of participation. Subjects will be informed that their participation is voluntary and that they may withdraw consent to participate at any time. Participating subjects will be told that their records may be accessed by competent authorities and by authorized persons without violating the confidentiality of the subject, to the extent permitted by the applicable law(s) and/or regulations. By signing the Informed Consent Form (ICF), the subjects or legally acceptable representatives are authorizing such access.

After this explanation and before entry to the trial, written, dated and signed informed consent should be obtained from the subject or legally acceptable representative. The ICF should be provided in a language sufficiently understood by the subject. Subjects must be given the opportunity to ask questions.

The subject or legally acceptable representative will be given sufficient time to read the ICF and to ask additional questions. After this explanation and before entry to the trial, consent should be appropriately recorded by means of either the subject's or his/her legal representative's dated signature or the signature of an independent witness who certifies the subject's consent in writing. After having obtained the consent, a copy of the ICF must be given to the subject.

In case the subject or legally acceptable representative is unable to read, an impartial witness must attest the informed consent. Subjects who are unable to comprehend the information provided or pediatric subjects can only be enrolled after consent of a legally acceptable representative.

17 CASE REPORT FORMS

The source documents are to be completed at the time of the subject's visit. The CRFs are to be completed within reasonable time after the subject's visit.

The investigator must verify that all data entries in the CRFs are accurate and correct. If certain information is Not Done, Not Available or Not Applicable, the investigator must enter "N.D." or "N.AV." or "N.AP", respectively in the appropriate space.

18 DIRECT ACCESS TO SOURCE DATA / DOCUMENTS

The investigator will permit trial-related monitoring, audits, IRB/IEC review, and regulatory inspection(s), providing direct access to source data/documents.

19 DATA HANDLING AND RECORD KEEPING

The investigator and sponsor specific essential documents will be retained for at least 20 years. At that moment, it will be judged whether it is necessary to retain them for a longer period, according to applicable regulatory or other requirement(s).

20 SIGNATURE PAGE

Investigator:

Name: _____

Title: _____

Signature: _____

Date: _____

Investigator:

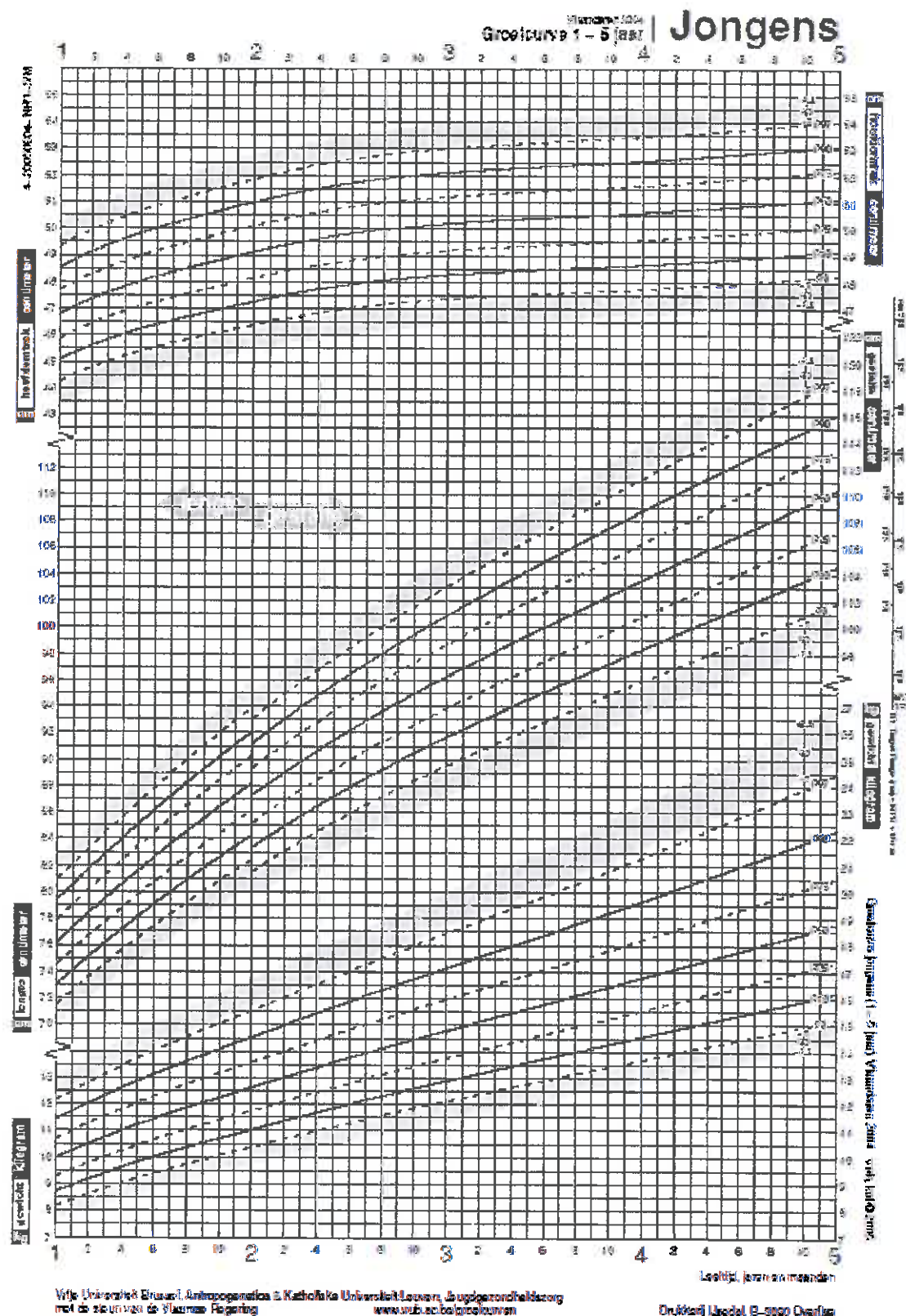
Name: _____

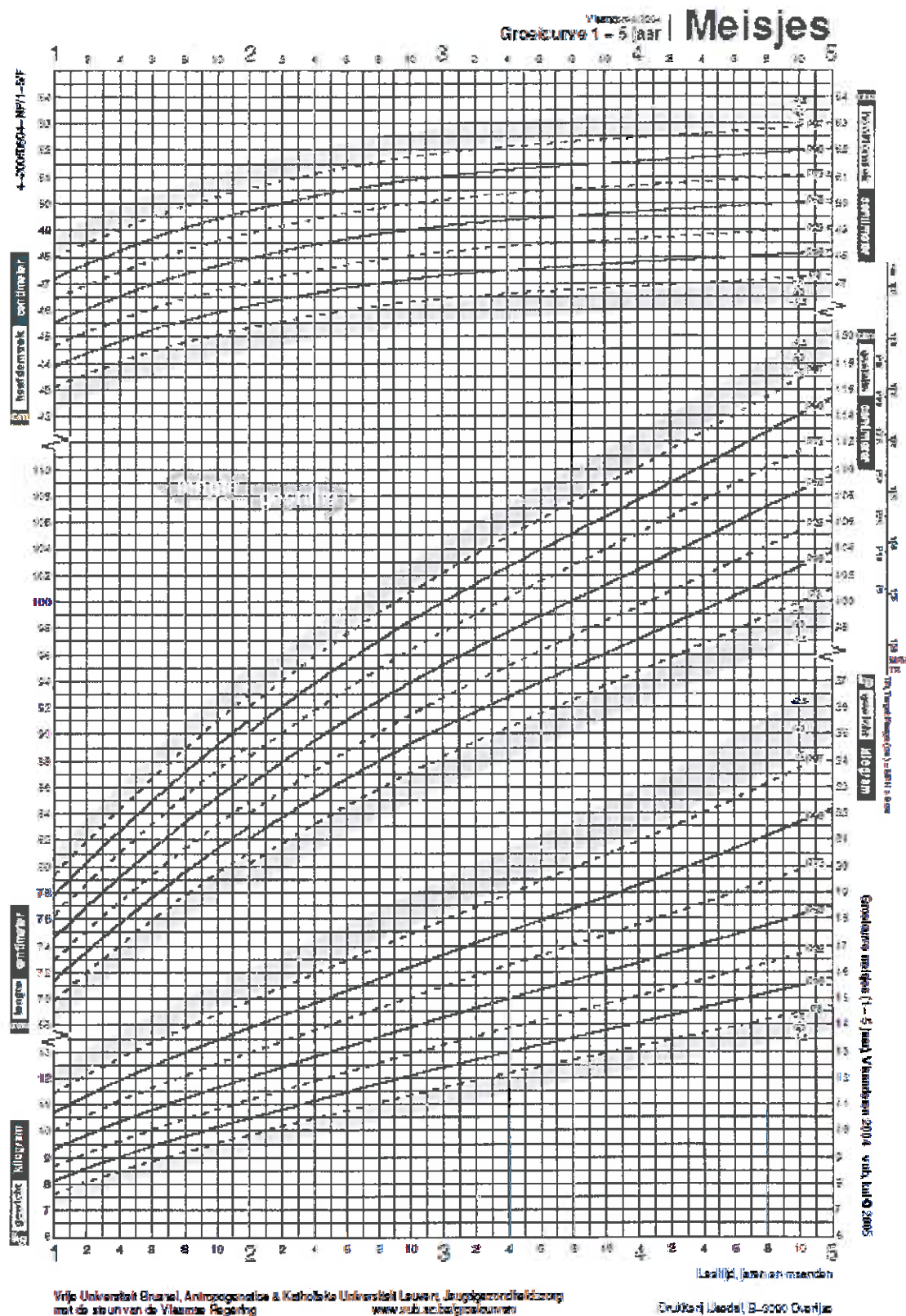
Title: _____

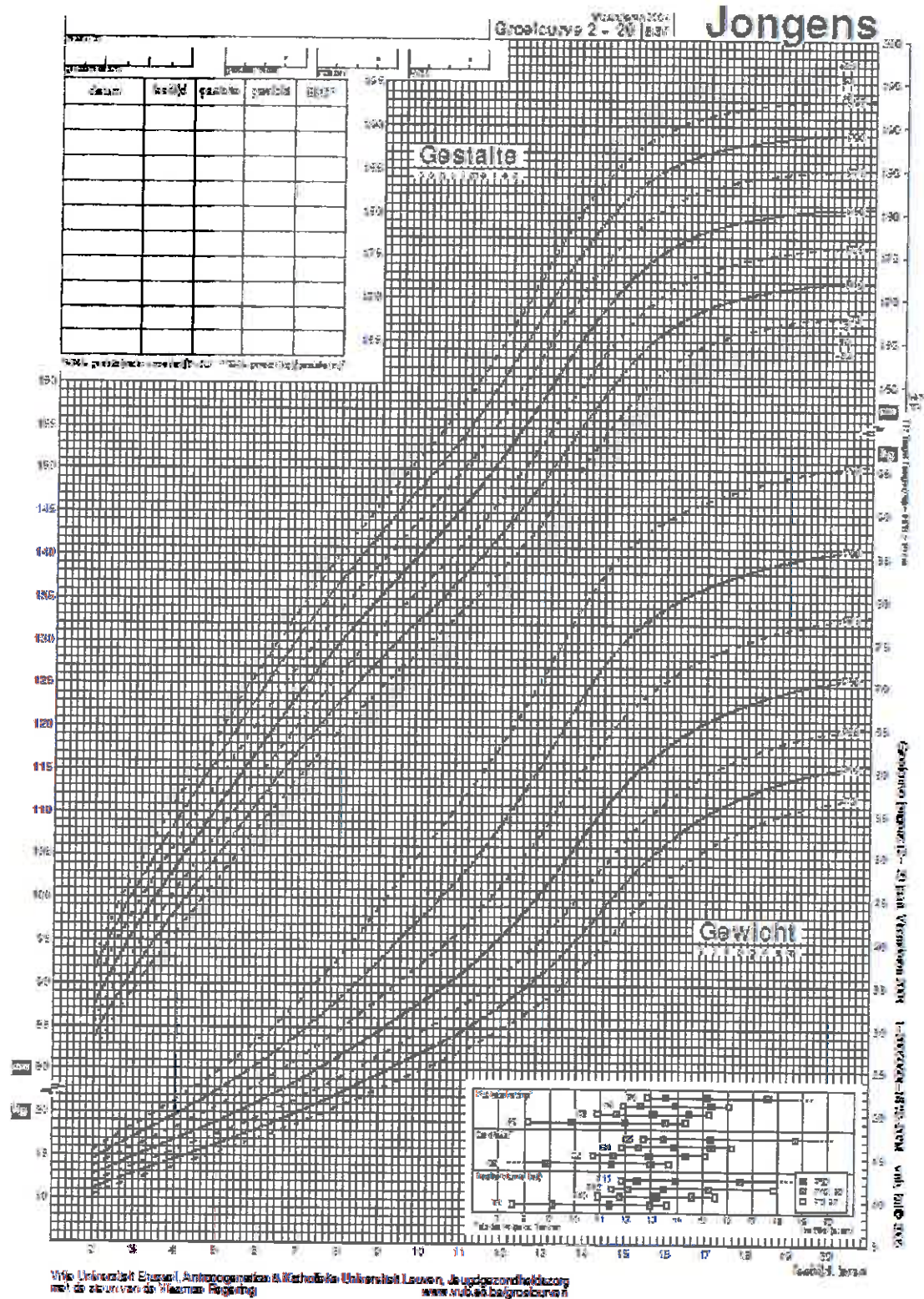
Signature: _____

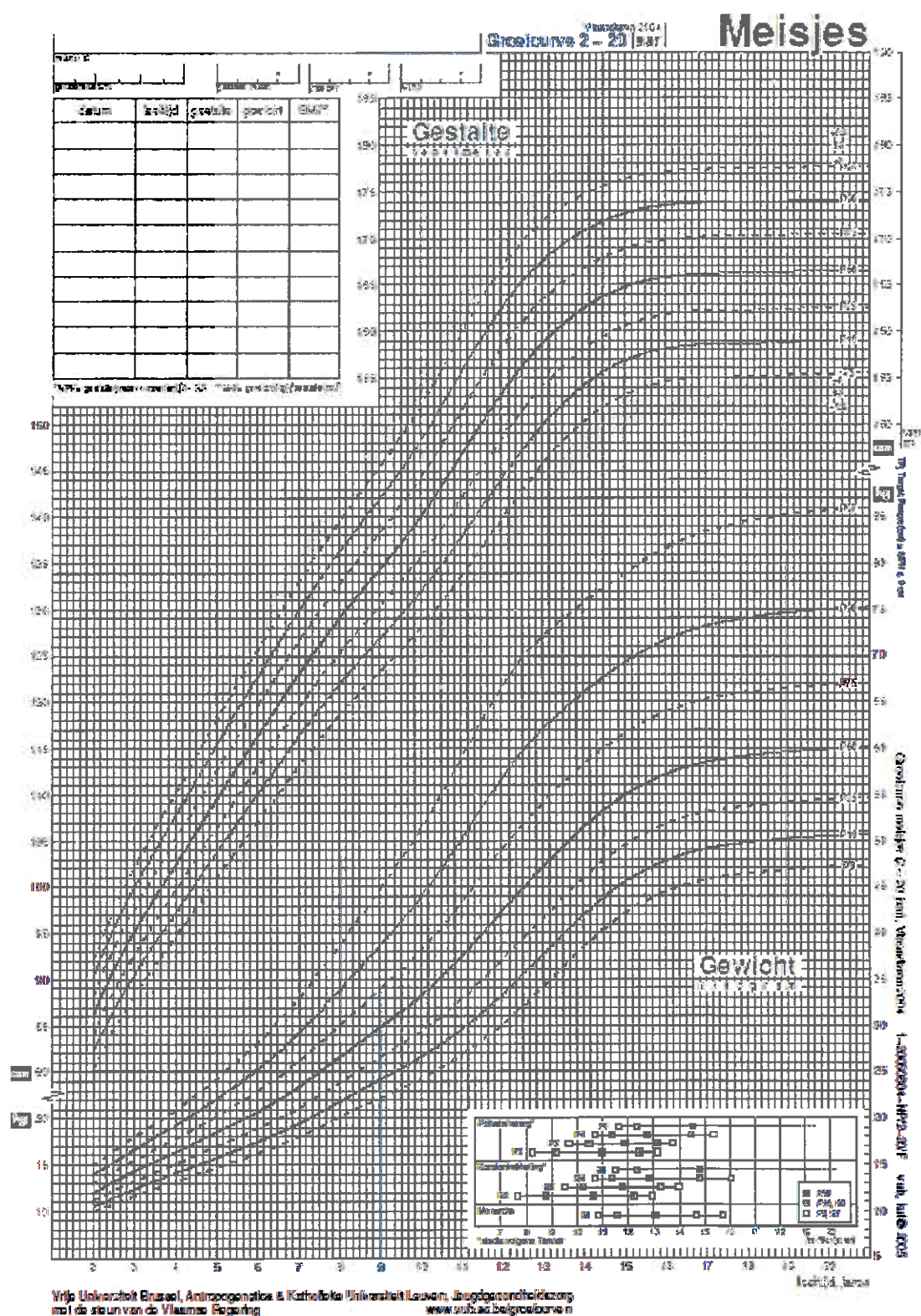
Date: _____

APPENDIX A: GROEICURVEN, VLAANDEREN 2004.









APPENDIX B: TABEL VOOR BLOEDDRUKPERCENTIEL NAAR LENGTE, GESLACHT EN LEEFTIJD

TABLE 3. BP Levels for Boys by Age and Height Percentile

Age, y	BP Percentile	SBP, mm Hg							DBP, mm Hg						
		Percentile of Height							Percentile of Height						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	50th	80	81	83	85	87	88	89	74	75	76	77	78	79	80
	75th	84	86	87	89	90	92	93	78	80	81	82	83	84	85
	90th	88	90	91	93	94	96	97	82	84	85	86	87	88	89
	95th	92	94	95	97	98	100	101	86	88	89	90	91	92	93
2	50th	84	85	87	88	90	92	92	78	79	80	81	82	83	84
	75th	88	90	91	93	94	96	97	82	84	85	86	87	88	89
	90th	92	94	95	97	98	100	101	86	88	89	90	91	92	93
	95th	96	98	99	101	102	104	105	90	92	93	94	95	96	97
3	50th	88	89	91	92	94	96	96	82	83	84	85	86	87	88
	75th	92	94	95	97	98	100	101	86	88	89	90	91	92	93
	90th	96	98	99	101	102	104	105	90	92	93	94	95	96	97
	95th	100	102	103	105	106	108	109	94	96	97	98	99	100	101
4	50th	92	93	95	96	98	100	100	86	87	88	89	90	91	92
	75th	96	98	99	101	102	104	105	90	92	93	94	95	96	97
	90th	100	102	103	105	106	108	109	94	96	97	98	99	100	101
	95th	104	106	107	109	110	112	113	98	100	101	102	103	104	105
5	50th	96	97	99	100	102	104	104	90	91	92	93	94	95	96
	75th	100	102	103	105	106	108	109	94	96	97	98	99	100	101
	90th	104	106	107	109	110	112	113	98	100	101	102	103	104	105
	95th	108	110	111	113	114	116	117	102	104	105	106	107	108	109
6	50th	100	101	103	104	106	108	108	94	95	96	97	98	99	100
	75th	104	106	107	109	110	112	113	98	100	101	102	103	104	105
	90th	108	110	111	113	114	116	117	102	104	105	106	107	108	109
	95th	112	114	115	117	118	120	121	106	108	109	110	111	112	113
7	50th	104	105	107	108	110	112	112	98	99	100	101	102	103	104
	75th	108	110	111	113	114	116	117	102	104	105	106	107	108	109
	90th	112	114	115	117	118	120	121	106	108	109	110	111	112	113
	95th	116	118	119	121	122	124	125	110	112	113	114	115	116	117
8	50th	108	109	111	112	114	116	116	102	103	104	105	106	107	108
	75th	112	114	115	117	118	120	121	106	108	109	110	111	112	113
	90th	116	118	119	121	122	124	125	110	112	113	114	115	116	117
	95th	120	122	123	125	126	128	129	114	116	117	118	119	120	121
9	50th	112	113	115	116	118	120	120	106	107	108	109	110	111	112
	75th	116	118	119	121	122	124	125	110	112	113	114	115	116	117
	90th	120	122	123	125	126	128	129	114	116	117	118	119	120	121
	95th	124	126	127	129	130	132	133	118	120	121	122	123	124	125
10	50th	116	117	119	120	122	124	124	110	111	112	113	114	115	116
	75th	120	122	123	125	126	128	129	114	116	117	118	119	120	121
	90th	124	126	127	129	130	132	133	118	120	121	122	123	124	125
	95th	128	130	131	133	134	136	137	122	124	125	126	127	128	129
11	50th	120	121	123	124	126	128	128	114	115	116	117	118	119	120
	75th	124	126	127	129	130	132	133	118	120	121	122	123	124	125
	90th	128	130	131	133	134	136	137	122	124	125	126	127	128	129
	95th	132	134	135	137	138	140	141	126	128	129	130	131	132	133
12	50th	124	125	127	128	130	132	132	118	119	120	121	122	123	124
	75th	128	130	131	133	134	136	137	122	124	125	126	127	128	129
	90th	132	134	135	137	138	140	141	126	128	129	130	131	132	133
	95th	136	138	139	141	142	144	145	130	132	133	134	135	136	137
13	50th	128	129	131	132	134	136	136	122	123	124	125	126	127	128
	75th	132	134	135	137	138	140	141	126	128	129	130	131	132	133
	90th	136	138	139	141	142	144	145	130	132	133	134	135	136	137
	95th	140	142	143	145	146	148	149	134	136	137	138	139	140	141
14	50th	132	133	135	136	138	140	140	126	127	128	129	130	131	132
	75th	136	138	139	141	142	144	145	130	132	133	134	135	136	137
	90th	140	142	143	145	146	148	149	134	136	137	138	139	140	141
	95th	144	146	147	149	150	152	153	138	140	141	142	143	144	145
15	50th	136	137	139	140	142	144	144	130	131	132	133	134	135	136
	75th	140	142	143	145	146	148	149	134	136	137	138	139	140	141
	90th	144	146	147	149	150	152	153	138	140	141	142	143	144	145
	95th	148	150	151	153	154	156	157	142	144	145	146	147	148	149
16	50th	140	141	143	144	146	148	148	134	135	136	137	138	139	140
	75th	144	146	147	149	150	152	153	138	140	141	142	143	144	145
	90th	148	150	151	153	154	156	157	142	144	145	146	147	148	149
	95th	152	154	155	157	158	160	161	146	148	149	150	151	152	153
17	50th	144	145	147	148	150	152	152	138	139	140	141	142	143	144
	75th	148	150	151	153	154	156	157	142	144	145	146	147	148	149
	90th	152	154	155	157	158	160	161	146	148	149	150	151	152	153
	95th	156	158	159	161	162	164	165	150	152	153	154	155	156	157

The 90th percentile is 1.28 SD, the 95th percentile is 1.645 SD, and the 99th percentile is 2.326 SD over the mean.

For research purposes, the SDs in Table 3 allow one to compute BP Z scores and percentiles for boys with height percentiles given in Table 3 (ie, the 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 95th percentiles). These height percentiles must be converted to height Z scores given by: 5% = -1.645; 10% = -1.28; 25% = -0.68; 50% = 0; 75% = 0.68; 90% = 1.28; and 95% = 1.645, and then computed according to the methodology in steps 2 through 4 described in Appendix B. For children with height percentiles other than these, follow steps 1 through 4 as described in Appendix B.

Downloaded from pediatrics.aappublications.org/ at Universitatshilthelk Gen on January 3, 2017

TABLE 4. BP Levels for Girls by Age and Height Percentile

Age, y	BP Percentile	SBP, mm Hg							DBP, mm Hg						
		Percentile of Height							Percentile of Height						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	50th	89	84	85	86	88	88	90	54	49	49	40	41	41	42
	90th	97	97	98	100	101	102	103	53	53	53	54	54	55	56
	95th	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	58	59	60
	99th	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	50th	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	90th	98	98	100	101	103	104	105	57	58	58	59	59	61	61
	95th	102	103	104	106	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99th	109	110	111	112	114	115	116	67	70	70	70	71	72	72
3	50th	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	90th	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95th	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99th	111	111	113	114	116	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	50th	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	53	53	54
	90th	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95th	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99th	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	50th	89	90	91	93	94	96	96	52	53	53	54	55	55	56
	90th	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95th	107	107	108	110	111	112	113	71	71	71	72	73	73	74
	99th	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50th	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90th	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95th	108	108	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99th	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50th	92	93	95	96	97	99	99	56	56	57	57	58	58	59
	90th	106	107	108	109	111	113	113	70	70	71	71	72	72	73
	95th	110	111	112	113	115	116	117	74	74	74	75	76	76	77
	99th	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	83	83	84	84
8	50th	95	96	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	59	60
	90th	108	108	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	73	74
	95th	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	77	78
	99th	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	84	84	85	86
9	50th	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	60	61
	90th	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	74	75
	95th	114	114	116	117	118	119	120	76	76	76	77	78	78	79
	99th	121	121	123	124	125	127	127	85	85	86	86	87	88	89
10	50th	98	98	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	61	62
	90th	112	113	114	116	116	118	118	73	73	73	74	75	75	76
	95th	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	79	80
	99th	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88
11	50th	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	62	63
	90th	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	76	77
	95th	118	118	119	121	123	123	124	78	78	78	79	80	80	81
	99th	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	50th	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	63	64
	90th	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	77	78
	95th	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	81	82
	99th	127	127	128	130	131	132	133	86	87	87	88	89	89	90
13	50th	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	64	65
	90th	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	78	79
	95th	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	82	83
	99th	129	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50th	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	65	66
	90th	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	79	80
	95th	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	83	84
	99th	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	91
15	50th	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	66	67
	90th	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	80	81
	95th	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	84	85
	99th	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	90	91	91	92
16	50th	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	67	67	68
	90th	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	84	85	86
	99th	132	133	134	135	137	138	139	90	90	91	91	92	92	93
17	50th	108	109	110	111	112	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90th	122	123	125	126	128	129	129	78	79	79	80	81	81	82
	95th	126	127	128	130	132	133	133	82	82	83	84	84	85	86
	99th	133	134	136	137	139	140	140	90	90	91	91	92	92	93

* The 90th percentile is 1.28 SD, the 95th percentile is 1.645 SD, and the 99th percentile is 2.326 SD over the mean.

For research purposes, the SDs in Table 54 allow one to compute BP Z scores and percentiles for girls with height percentiles given in Table 4 (ie, the 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 95th percentiles). These height percentiles must be converted to height Z scores given by: 5th = -1.645; 10th = -1.28; 25th = -0.68; 50th = 0; 75th = 0.68; 90th = 1.28; and 95th = 1.645 and then computed according to the methodology in steps 2 through 4 described in Appendix B. For children with height percentiles other than these, follow steps 1 through 4 as described in Appendix B.

Downloaded from pediatrics.aappublications.org/ at Universiteitsbibliotheek Gent on January 3, 2013

APPENDIX C: LIJST MET AFKORTINGEN

- ACE-inhibitor: angiotensine converting enzyme inhibitor
- AE: adverse event
- ALT: alanine aminotransferase
- AST: aspartaat aminotransferase
- BMI: body mass index
- BSA: body surface area
- CA: Competent Authority
- CRF: clinical research file
- EC: ethisch comité
- eGFR: estimated glomerular filtration rate
- GCP: good clinical practice
- ICH: International Conference on Harmonisation
- IEC: Independent Ethisch Comité
- IRB: Institutional Review Board
- MAH: marketing Authorisation Holder
- NYHA: New York Heart Association
- PO: peroraal
- RAAS: renine-angiotensine-aldosteronsysteem
- SAE: serious adverse event
- SUSAR: Suspected unexpected serious adverse reaction
- U_K : Urinair kalium
- U_{Na} : Urinair natrium
- ULN: Upper limit of normal
- UZ: Universitair Ziekenhuis

APPENDIX D: REFERENTIEWAARDEN LABORATORIUMBLOEDONDERZOEK IN HET KADER VAN VEILIGHEID

Perifeer bloedbeeld:

- Hemoglobine:
 - 1 - 2 jaar : 10.5 - 13.5 g/dL
 - 2 - 6 jaar: 11.0 - 14 g/dL
 - 6 - 12 jaar: 11.5 - 15.5 g/dL
 - Man, 12-18 jaar : 13 - 16 g/dL
 - Vrouw, 12-18 jaar 12 - 16 g/dL
- Totaal aantal witte bloedcellen:
 - 1 - 5 jaar: 6000 - 15000/ μ L
 - 5 - 10 jaar: 6000 - 14000/ μ L
 - 10 - 18 jaar: 4500 - 12000/ μ L
- Eosinofielen: 50-400/ μ L
- Thrombocyten:
 - 1 - 5 jaar: 6000 - 15000/ μ L
 - 5 - 10 jaar: 6000 - 14000/ μ L
 - 10 - 18 jaar: 4500 - 12000/ μ L

In het serum:

- Natrium: 135-144mmol/L
- Kalium: 3.8-4.8mmol/L
- Chloor: 98-106mmol/L
- Bicarbonaat:
 - 1-12 jaar: 19 - 24 mmol/L
 - 12-18 jaar: 21 - 28 mmol/L
- Creatinine:
 - 1 - 3 jaar: 0.24 - 0.41 mg/dL
 - 3 - 5 jaar: 0.31 - 0.47 mg/dL
 - 5 - 7 jaar: 0.32 - 0.59 mg/dL
 - 7 - 9 jaar: 0.40 - 0.60 mg/dL
 - 9 - 11 jaar: 0.39 - 0.73 mg/dL
 - 11 - 13 jaar: 0.53 - 0.79 mg/dL
 - 13 - 15 jaar: 0.57 - 0.87 mg/dL
 - Man, 15-18 jaar: 0.72 - 1.17 mg/dL
 - Vrouw, 15-18jaar: 0.55 - 0.96 mg/dL
- Bilirubine: 0.3 - 1.2 mg/dL
- Aspartaat aminotransferase (AST):
 - 1 - 12 jaar : 11 - 50 U/L
 - Man, 12-18 jaar: 0 - 37 U/L
 - Vrouw, 12-18 jaar: 0 - 31 U/L
- Alanine aminotransferase (ALT):
 - Man, 7 - 40 U/L
 - Vrouw, 7 - 31 U/L

APPENDIX E: FORMULES

- $eGFR \text{ (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 0.413 \times \frac{\text{lengthe}}{\text{serum creatinine } \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}}\right)}$
- $BSA = (\text{gewicht}^{0.425} \times \text{lengthe}^{0.725}) \times 0.007184$
- $BMI = \frac{\text{gewicht}}{\text{lengthe}^2}$
- $FeNa = \frac{\text{urinair natrium} \times \text{serum creatinine}}{\text{serum natrium} \times \text{urinair creatinine}}$

APPENDIX F: RICHTLIJNEN BETREFFENDE BLOEDAFNAME BIJ KLEINE KINDEREN.

Maximum allowable blood draw volumes (University of Pittsburgh Institutional Review Board)

Body weight (kg)	Total blood volume, ml	Maximum drawn in one blood draw (2.5% of total blood volume)	Maximum drawn in a 30 day period (5% of total blood volume)
1	100	2.5	5
2	200	5	10
3	300	7.5	15
4	400	10	20
5	500	12.5	25
6	600	15	30
7	700	17.5	35
8	800	20	40
9	900	22.5	45
10	1000	25	50
11-15	880-1200	22-30	44-60
16-20	1280-1600	32-40	64-80
21-25	1680-2000	42-50	84-100
26-30	2080-2400	52-60	104-120
31-35	2480-2800	62-70	124-140
36-40	2880-3200	72-80	144-160
41-45	3280-3600	82-90	164-180
46-50	3680-4000	92-100	184-200
51-55	4080-4400	102-110	204-220
56-60	4480-4800	112-120	224-240
61-65	4880-5200	122-130	244-260
66-70	5280-5600	132-140	264-280
71-75	5680-6000	142-150	284-300
76-80	6080-6400	152-160	304-320
81-85	6480-6800	162-170	324-340
86-90	6880-7200	172-180	344-360
91-95	7280-7600	182-190	364-380
96-100	7680-8000	192-200	384-400