

Een Effectiviteits en 2 Jaar durend Veiligheidsonderzoek met Open-label Rosuvastatin bij Kinderen en Adolescenten (in de leeftijd van 6-18 jaar) met Heterozygote Familiaire Hypercholesterolemie.

Gepubliceerd: 28-12-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Primaire doelstellingen* De effectiviteit van rosuvastatine bij pediatrische patiënten met familiale hypercholesterolemie beoordelen.* Langdurige veiligheid, tolerantie en effectiviteit van rosuvastatine bij pediatrische patiënten met familiale...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36759

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CHARON (049/193)

Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
- Aangeboren metabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

hypercholesterolemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: Farmaceutisch bedrijf: Astra Zeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Crestor, Hypercholesterolemie, Kinderen, Rosuvastatine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Effectiviteit:

* Procentuele wijziging ten opzichte van basislijn van LDL-cholesterol na 3 maanden, 12 maanden en 24 maanden behandeling met rosuvastatine 5 mg, 10 mg of 20 mg.

Veiligheid:

* Beoordeling van de groei door bepaling van lengte (inclusief lineaire groei [cm en standaardafwijking]) en secundaire kenmerken van seksuele maturatie volgens Tannerstadia op de basislijn, na 12 maanden en 24 maanden.

Farmacokinetiek:

* Enkelvoudige dosis farmacokinetiek van rosuvastatine: C_{max}, t_{max} en AUC(0-24).
* Populatie farmacokinetiek van rosuvastatine: CL/F en AUC(0-24) in steady state.

Secundaire uitkomstmaten

Effectiviteit:

* Procentuele verandering ten opzichte van basislijn (Bezoek 3, week 0) van HDL-C, totale cholesterol, triglyceriden, non-HDL-C, LDL-C/HDL-C, totale cholesterol/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1 en ApoA-1 na 3 maanden, 12 maanden en 24 maanden.

* Beoordeling van wanddikte van carotis intima en media door middel van echografie op de basislijn, na 12 en 24 maanden bij ten minste 180 ingeschreven patiënten in vergelijking tot ten minste 60 ingeschreven gezonde volle broers of zussen (van studiedeelnemers of van andere pediatrische patiënten met FH die niet deelnemen aan deze studie).

Veiligheid:

* Ter beoordeling van bijwerkingen, waaronder:

- * - Incidentie en ernst van bijwerkingen.
- * - Percentage stopzetting als gevolg van bijwerkingen.
- * - Afwijkende serum laboratoriumwaarden.

Farmacokinetiek:

- * Enkelvoudige dosis farmacokinetiek van rosuvastatine: C_{max}, t_{max} en AUC(0-24).
- * Populatie farmacokinetiek van rosuvastatine: Modelafhankelijk.

Compliance:

- * Beoordeling van therapietrouw aan de rosuvastatinebehandeling, d.w.z. de behandelingscompliance tijdens de tweejarige studieperiode.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Achtergrond

Familiale hypercholesterolemie (FH) is een veelvoorkomende erfelijke stoornis van lipoproteïnemetabolisme die wordt veroorzaakt door mutaties in het receptorgen van lagedichtheidlipoproteïne (LDL). De prevalentie van FH is 1:500 mensen wereldwijd. Sommige etnische groepen (bv. Finnen, Asjkenazische joden, Afrikaners en Frans-Canadezen) hebben een hogere prevalentie. Bij mannen met onbehandelde FH is het risico op een kransslagaderaandoening bijna 50% op de leeftijd van 50 jaar. Bij kinderen met FH is de aandoening meestal asymptomatisch. Zelfs bij de gemiddelde bevolking laten autopsierapporten van gezonde kinderen op zeer jonge leeftijd echter atherosclerotische laesies zien. Het agressieve karakter van de vasculaire aandoening bij jonge FH-patiënten doet vermoeden dat deze atherosclerotische veranderingen al in de vroege jeugd optreden. Morfologische en functionele veranderingen van de arteriën kunnen voorspellend zijn voor toekomstige CHD en deze zijn aanwezig bij hypercholesterolemische kinderen, wat het belang onderstreept van een agressieve en vroege behandeling van dyslipidemie, ter voorkoming van premature voorvallen van FH.

De aanbevolen behandeling voor kinderen met FH bestaat uit dieetinterventie, maar het effect op de lange termijn van een dergelijke behandeling bij kinderen is erg klein. Het United States (US) National Cholesterol Education Program (NCEP) raadt een medicinale behandeling aan voor kinderen ouder dan 10 jaar bij wie het lagedichtheidlipoproteïnecholesterol (LDL-C) verhoogd blijft na een dieetbehandeling (American Academy of Pediatrics, 1992). Vroeger werden galzuur sequestranten gebruikt voor lipideverlaging, maar het effect van de lipideverlaging is matig, en de patiënttrouw op de lange termijn blijft onder de maat.

Rosuvastatine produceert het lipideveranderende effect op 2 manieren: zij verhoogt het aantal LDL-receptoren van het hepatische celoppervlak, waardoor de opname en het katabolisme van LDL wordt versterkt, en het remt de hepatische synthese van VLDL, waardoor zowel VLDL als LDL worden verminderd. Tot op heden zijn 3 klinische studies uitgevoerd naar rosuvastatine bij pediatrie patiënten (studie 54, 86 en 87). Een farmacokinetische (FK) studie (studie 86) bij kinderen en jongvolwassenen (in de leeftijd van 10 tot 17 jaar) toonde aan dat systematische opname van rosuvastatine toenam na een eenmalige toediening van rosuvastatine van 10 mg tot 40 mg tot 80 mg bij kinderen en jong volwassenen met FH. Er waren geen klinisch significante veranderingen bij screening van de klinische parameters van de chemische eigenschappen, urineanalyse, vitale tekenen, electrocardiogrammen (ECG's) of lichamelijke bevindingen. Rosuvastatine werd goed verdragen in doses tot 80 mg gedurende maximaal 7 dagen bij deze patiëntpopulatie. Globaal gezien lijkt de klinische farmacologie van rosuvastatine bij pediatrie patiënten met FH gelijk aan wat

werd waargenomen bij gezonde volwassenen.

Studie 87 (de PLUTO-studie) beoordeelde de werkzaamheid en veiligheid van rosuvastatine eenmaal daags (5 mg, 10 mg of 20 mg) in vergelijking met placebo. De primaire doelstelling van de PLUTO-studie was het vaststellen van de werkzaamheid van eenmaal daags rosuvastatine bij het verminderen van LDL-C bij kinderen en jong volwassenen in de leeftijd van 10 tot jonger dan 18 jaar met FH van beginpunt (dag 0) tot het einde van de 12 weken durende dubbelblinde behandelingsperiode. Secundair studiedoel was het verder typeren van de lipideverlagende effecten en de veiligheid van rosuvastatine bij dezelfde populaties. Het dosisbereik kwam overeen met een minimumdosis die de laagst aanbevolen dosis voor volwassenen is en een maximumdosis die de helft van de hoogst aanbevolen dosis voor volwassenen is. Dit viervoudige bereik leverde een sterke beoordeling van het correcte dosisbereik bij patiënten van 10 tot <18 jaar op. De periode van 12 weken voor de dubbelblinde fase was lang genoeg om de werkzaamheid aan te tonen, omdat de volledige werkzaamheid bij volwassenen aantoonbaar bleek na 6 weken (Marais et al., 2002).

Aan het einde van de dubbelblinde fase kregen alle patiënten rosuvastatine (ook die patiënten die al werden behandeld met rosuvastatine). De open label-aanvangsdosis rosuvastatine moest worden vastgesteld op basis van de vraag of de dosis die men ontving tijdens de gerandomiseerde fase leidde tot het bereiken van een LDL-C-streefwaarde (<2,85 mmol/l). De patiënten werden vervolgens getitreerd op hun LDL-C-streefwaarde van <2,85 mmol/l, zoals aanbevolen door de American Academy of Paediatrics Committee on Nutrition (American Academy of Pediatrics, 1992). Het dosisbereik van 5 mg/dag tot een maximum van 20 mg/dag werd met gespecificeerde tussenpozen en naar oordeel van de onderzoeker bijgesteld om een optimale werkzaamheid en verdraagzaamheid te verkrijgen.

Een dosisgerelateerde verlaging van LDL-C-niveaus werd waargenomen bij verlagingen variërend van 38% tot 50% met rosuvastatine in doses van 5 tot 20 mg. De verlaging van LDL-C-niveaus met de dosis van 20 mg in deze studie was vergelijkbaar met de verlaging die werd waargenomen met de dosis van 20 mg in een eerdere studie onder volwassen patiënten met familiale FH (Stein et al, 2003). Rosuvastatine werd goed verdragen door deze jonge hypercholesterolemische patiënten, hoewel CK-elevatie en spiersymptomen na inspanning of verhoogde lichamelijke activiteit (die vanzelf verdween met voortzetting van de behandeling) vaker werden waargenomen bij pediatrische patiënten. Geen van deze patiënten had een SAE en zij hadden geen terugkerende duidelijke CK-elevatie in een later stadium van de behandeling met rosuvastatine.

Het doel van de huidige studie (D3561C00002) is het vaststellen van de werkzaamheid, verdraagzaamheid en veiligheid op lange termijn, inclusief groei en seksuele ontwikkeling, van rosuvastatine bij kinderen met een geschiedenis van FH in de leeftijd van 6 tot < 18 jaar. Beoordelingen van de wijzigingen in de arteriële wanden door middel van cIMT zullen bij ten minste 180 deelnemende patiënten met representatieve leeftijdverdeling worden beoordeeld. Daarnaast zal een cIMT-beoordeling worden uitgevoerd bij ten minste 60 deelnemende gezonde broers en/of zusters van studiedeelnemers of van andere pediatrische

patiënten met FH die niet deelnemen aan deze studie. De enkelvoudige dosis PK van rosuvastatine zal worden vastgesteld bij een deelverzameling patiënten in de leeftijd van 6 jaar tot jonger dan Tanner-stadium II.

Toelichting

Familiale hypercholesterolemie wordt sterk geassocieerd met premature atherosclerotische cardiovasculaire aandoening. Echter, ondanks gedocumenteerde bewijzen voor het nut van de behandeling slaagt een substantieel aantal patiënten er niet in de aanbevolen behandelingsdoelen te behalen. In het algemeen kan de terughoudendheid van artsen om hogere doses statines te gebruiken om behandelingsdoelen van LDL-C bij kinderen en jongvolwassen patiënten met FH te behalen, deels worden verklaard vanuit waargenomen veiligheidsaspecten, met name de kans op toename van leverenzymen en spierbijwerkingen. Daarom kan het aantonen van een effectiever en veiliger statine twijfels die verband houden met titreren naar hogere doses zoveel mogelijk wegnemen. Gebruik van andere statines dan rosuvastatine in aanbevolen doses voor de pediatrische populatie hebben helaas nog niet geleid tot een acceptabele verworvenheid van aanbevolen LDL-C-streefwaarden. Er bestaat aldus een mogelijkheid dat rosuvastatine kan beantwoorden aan onvervulde behoeften in het bereiken van lipidedoelen voor kinderen en jongvolwassen patiënten.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

- * De effectiviteit van rosuvastatine bij pediatrische patiënten met familiale hypercholesterolemie beoordelen.
- * Langdurige veiligheid, tolerantie en effectiviteit van rosuvastatine bij pediatrische patiënten met familiale hypercholesterolemie beoordelen.
- * Het farmacokinetisch profiel van rosuvastatine bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot Tannerstadium II met familiale hypercholesterolemie karakteriseren.

Secundaire doelstellingen

- * Beoordeling van de wanddikte van de carotis intima en media door middel van echografie op de basislijn en elk volgend jaar bij patiënten en bij gezonde volle broers/zussen (van studiedeelnemers of van andere pediatrische patiënten met FH die niet deelnemen aan deze studie).
- * Beoordeling van de groei en maturatie bij kinderen of adolescenten met familiale hypercholesterolemie die langdurig een behandeling met rosuvastatine ondergaan.
- * Beoordeling van therapietrouw aan rosuvastatine tijdens een tweejarige behandelperiode.
- * Beoordeling van de haalbaarheid en aanvaardbaarheid van de momenteel verkochte tabletformule van rosuvastatine voor gebruik bij kinderen.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-labelstudie ter beoordeling van de farmacokinetiek, effectiviteit en langdurige veiligheid van rosuvastatine bij pediatrische patiënten met familiale hypercholesterolemie.

Patiënten die statine naïef zijn, inclusief alle patiënten met de leeftijd van 6 tot jonger dan 10 jaar, komen in aanmerking voor de tweejarige studie naar effectiviteit en veiligheid indien zij voldoen aan alle criteria voor deelname, uitsluiting en na het voldoen aan de lage-dichtheid lipoproteïne (LDL)-cholesterolcriteria bij Bezoek 1. Patiënten die Statine naïef zijn hoeven bezoek 2 niet af te leggen. Bezoek 3 zal ongeveer 1 week na Bezoek 1 plaatsvinden, wanneer de LDL cholesterolresultaten beschikbaar zijn.

Patiënten die eerder zijn behandeld zullen in aanmerking komen voor de tweejarige studie naar effectiviteit en veiligheid indien zij voldoen aan alle criteria voor deelname en niet uitgesloten worden door de exclusie criteria bij screening Bezoek 1 en 2 en na het voldoen aan de LDL-cholesterolcriteria bij Bezoek 2. Patiënten die mogelijk in aanmerking komen voor deelname zullen hun huidige lipiden behandeling stoppen na Bezoek 1. Minimaal 4 weken later zal de LDL-cholesterol worden bepaald bij Bezoek 2. Bezoek 3 (baseline) dosering zal ongeveer 1 week na Bezoek 2 plaatsvinden, wanneer de LDL cholesterolresultaten beschikbaar zijn.

Patiënten tussen 6 en 10 jaar hoeven het screeningsbezoek 2 niet af te leggen, omdat deze statine-naïef moeten zijn. Patiënten die tussen de 10 en 18 jaar oud en statine-naïef zijn hoeven niet mee te doen aan het Screeningsbezoek 2. In het geval van statine-naïviteit wordt aan de hand van de LDL-cholesteroluitslagen bij Bezoek 1 bepaald of de patiënt in aanmerking komt.

Een totaal van 12 patiënten in de leeftijd van 6 jaar tot Tannerstadium II worden ingeschreven in het farmacokinetische gedeelte van de studie, tegelijkertijd met inschrijving in de effectiviteit- en tweejarige veiligheidsfase. Patiënten die deelnemen aan de farmacokinetische fase moeten statine-naïef zijn. Zij hoeven dus niet mee te doen aan het tweede screeningsbezoek (Bezoek 2). Deze 12 patiënten krijgen op de basislijn een enkele dosis 10 mg rosuvastatine (Bezoek 3) en worden over een periode van 24 uur geëvalueerd. Nadat de patiënten een enkelvoudige 10 mg dosis voor farmacokinetische bloedafname hebben ontvangen, stromen ze in de effectiviteit- en tweejarige veiligheidsfase en ontvangen de startdosis van 5 mg rosuvastatine, nadat de 24- uur farmacokinetische beoordeling voltooid is. Zij volgen het restende deel van de effectiviteit- en tweejarige veiligheidsstudiebezoeken.

Alle patiënten beginnen de effectiviteit- en tweejarige veiligheidsfase van de studie met 5 mg rosuvastatine eenmaal daags. De jongere kinderen in de effectiviteit- en tweejarige veiligheidsstudie (in de leeftijd van 6 tot 10 jaar) komen in aanmerking voor titratie tot het behandelingsdoel (doel LDL-cholesterol <2,85 mmol/L [110 mg/dl]) tot een maximale rosuvastinedosis van 10 mg eenmaal daags. Mochten de enkelvoudige dosis farmacokinetische

evaluatieresultaten echter aangeven dat 5 mg rosuvastatine de maximaal getolereerde dosis is, dan wordt deze lagere dosis de maximaal toegediende dagelijkse dosis voor patiënten in deze leeftijdsgroep. Als tijdens de trial een patiënt 10 jaar wordt (d.w.z. de patiënt was 9 ten tijde van inschrijving maar werd vervolgens 10) dan is een maximale dosis van 20 mg rosuvastatine toegestaan. Patiënten in de leeftijd van 10 tot 18 jaar komen in aanmerking voor titratie tot het behandelingsdoel (doel LDL-cholesterol $<2,85$ mmol/L [110 mg/dl]) tot een maximale rosuvastinedosis van 20 mg dagelijks. Optitratie ter verkrijging van het streef-LDL, wordt met 3-maandelijke tussenpozen vanaf de basislijn verricht (d.w.z. het eerste bezoek voor optitratie is Bezoek 5). Als hogere doses niet goed verdragen worden, kunnen de patiënten naar inzicht van de onderzoeker omlaag getitreerd worden. De redenen voor omlaag titreren moeten in de brondocumenten en het elektronische case report formulier (eCRF) worden vastgelegd. Patiënten mogen naar inzicht van de onderzoeker opgetitreerd worden als het streef-LDL niet bereikt is.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoeksproduct van deze studie is klinisch gemerkte rosuvastatine in tabletten van 5, 10 en 20 mg die oraal ingenomen moeten worden, eenmaal daags, 's ochtends of 's avonds. De dagelijkse dosering dient tijdens de studie consistent te zijn (d.w.z. altijd 's morgens of altijd 's avonds). De studiemedicatie wordt alleen verstrekt aan patiënten die voldoen aan het protocol. Ongebruikte producten moeten geregistreerd worden en voor vernietiging bij de aangewezen instelling ingeleverd worden.

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor patiënten in dit onderzoek wordt minimaal gehouden. Er zal tijdens 11 of 12 bezoeken bloed afgenomen worden. Daarnaast zal een kleine groep van ongeveer 12 kinderen wereldwijd tussen de 6 en 10 jaar mee doen aan de Pharmacokinetische fase. Deze kinderen in de PK studie krijgen een infuus om het aantal venapuncties zoveel mogelijk te reduceren. In principe krijgen zij dus 2 extra venapuncties: Op dag 1 door middel van een infuus en op dag 2 nog 1 venapunctie.

Bloedafnames kunnen tot flauwvallen, bloeden, blauwe plekken, ongemak, duizeligheid, infecties en/of pijn op de injectieplaats leiden. Het aanbrengen van de infuusnaald kan pijnlijk zijn. Er is een kleine kans dat uw kind een allergische reactie heeft op de gelvoor de cIMT meting. Bij het maken van een hartfilmpje zullen er plakkertjes op de borst, armen en benen aangebracht worden. Deze plakkertjes kunnen een beetje jeuk of irritatie geven. Het bepalen van het Tanner stadium kan leiden tot schaamte bij uw kind. Rosuvastatine veroorzaakt vrij vaak: hoofdpijn, spierpijn, asthenie (een algemeen gevoel van zwakheid), constipatie (moeilijke ontlasting), duizeligheid, misselijkheid en buikpijn.

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Vastra Malarehamnen 9
SÖDERTÄLJE
SE

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Vastra Malarehamnen 9
SÖDERTÄLJE
SE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Voor inclusie in de studie, moeten patienten aan de volgende criteria voldoen:

1. Voorafgaand aan enige studie gerelateerde procedures die worden uitgevoerd, het voorzien van een geschreven toestemmingsformulier van een ouder/beide ouders of voogd en een verklaring van instemming van het kind of adolescent (indien nodig geacht door institutionele beoordelings raad [IRB] of onafhankelijk ethisch committee [IEC] volgens de lokale regels en richtlijnen). Communicatie tussen de onderzoeker, ouder(s)/voogd en

kind/adolescent om begrip te bevestigen en benodigde naleving van de eisen van de studie.

2. Mannelijke en vrouwelijke kinderen en adolescenten (leeftijd van 6 jaar tot jonger dan 18 jaar) met FH* en tenminste 1 van de volgende criteria:

* Nuchtere LDL-cholesterol $>4,92$ mmol/L (190 mg/dl) moet zijn gemeten vóór Bezoek 3. Voor patiënten die statine naïef zijn worden de laboratoriumuitslagen van Bezoek 1 gebruikt en voor patiënten die eerder behandeld zijn worden de laboratoriumuitslagen van Bezoek 2 gebruikt.

of

* Nuchtere LDL-cholesterol $>4,10$ mmol/L (158 mg/dl) moet zijn gemeten vóór Bezoek 3. Voor patiënten die statine naïef zijn worden de laboratoriumuitslagen van Bezoek 1 gebruikt en voor patiënten die eerder behandeld zijn worden de laboratoriumuitslagen van Bezoek 2 gebruikt. in combinatie bewezen met andere risicofactoren zoals familieleden in de eerste of tweede graad met premature cardiovasculaire aandoeningen, gedefinieerd als aanvang van klinische atherosclerotische aandoening voor de leeftijd van 55 jaar bij mannen of 65 jaar bij vrouwen tijdens Bezoek 1.

*FH wordt gedefinieerd door een gedocumenteerd genetisch defect in LDL-R of ApoB (door DNA analyse) of gedocumenteerd bewijs van FH bij een eerstegraads familielid (LDL C >4.90 mmol/L [189 mg/dL] bij een volwassene; >4.10 mmol/L [158 mg/dL] bij een kind <18 jaar oud).

3. Patiënten tussen de leeftijd van 6 en jonger dan 10 jaar mogen geen eerdere statine behandeling gehad hebben.

4. negatieve serum zwangerschapstest (b-humane chorionisch gonadotropine analyse [b-HCG] voorafgaand aan het startpunt bij vrouwen die kinderen zouden kunnen krijgen.

- Vrouwelijke patiënten die kinderen zouden kunnen krijgen moeten voldoen aan anti-conceptie (onthouding, chemisch of mechanisch) gedurende de studie.

- Mannelijke patiënten zullen zwangerschap moeten voorkomen (inclusief sperma donatie) tijdens het onderzoek en tot aan 3 maanden na de laatste dosering.

5. Bereid zijn om alle studie procedures te volgen, inclusief het houden aan de dieet richtlijnen, studie bezoeken, bloed afname na vasten en het nakomen van het studie behandelings regiment.

Voor inclusie van gezonde broers/zussen in de studie, moeten ze voldoen aan de volgende criteria:

- Gedocumenteerde afwezigheid van het genetische defect in de LDL receptor of Apo B (door DNA analyse)

OF

- Historisch gedocumenteerde LDL-C van <3.00 mmol/L, zonder cholesterol/lipide verlagende medicatie

*FH is gedefinieerd als een gedocumenteerd genetisch defect in LDL-R of ApoB (tijdens DNA analyse) of gedocumenteerd bewijs van FH in een eerstegraads familielid (LDL C >4.90 mmol/L [189 mg/dL] bij een volwassene; >4.10 mmol/L [158 mg/dL] bij een kind jonger dan 18 jaar).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patienten mogen niet aan de studie deelnemen als ze aan enige van de volgende exclusie criteria voldoen:

1. Geschiedenis van statine geïnduceerde myopathie of serieuze overgevoeligheids reactie door andere HMG-CoA reductase remmers (statines), inclusief rosuvastatine bij Visite 1.
2. Nuchter TG ≥ 2.87 mmol/L (254 mg/dL) bij Visite 1 voor statine-naïeve patienten en bij Visite 2 voor patienten die eerder een statine behandeling hebben gehad.
3. Nuchter serum glucose van >9.99 mmol/L (180 mg/dL) of geglycosyleerde hemoglobine (HbA1c) $>9\%$ bij Visite 1 of patienten met een geschiedenis van diabetische ketoacidose in het afgelopen jaar.
4. Ongecontroleerde hypothyreoïdie gedefinieerd als schildklier stimulerend hormoon (TSH) >1.5 maal de bovenste limiet van normal (ULN) bij Visite 1 (Week -4) of patienten van wie de schildklier vervangings therapie is gestart of aangepast binnen de laatste 3 maanden voorafgaand aan Visite 3 (Week 0).
5. Huidige actieve lever ziekte of lever dysfunctie (behalve een vastgestelde diagnose van de ziekte van Gilbert) zoals gedefinieerd als 1.5 maal de ULN voor elke leeftijd in enige van de volgende lever functie tests bij Visite 1 of Visite 2: ALT, AST of bilirubine.
6. Serum CK ≥ 3 maal ULN (tenzij uitgelegd door sporten) bij Visite 1.
7. Geschatte glomerulaire filtratie snelheid (GFR) door de Schwartz formule <50 mL/min bij Visite 1.
8. $\geq 2+$ proteinurie op een urine meetstokje bij Visite 1 of Visite 2 (waar nodig)
9. Fase 2 hypertensie (systolische en/of diastolische bloeddruk (BP) hoger dan 5 mmHg boven de 99de percentiel voor leeftijd, geslacht en lengte) bij Visite 1 en Visite 2 (waar nodig).
10. Geschiedenis van vaste orgaan transplantatie bij Visite 1.
11. Betrokkenheid in de planning en/of uitvoering van de studie (geldt voor zowel AstraZeneca personeel en/of personeel van de studiesite).
12. Eerdere deelname in de huidige studie.
13. Deelname in een klinische studie waar een onderzoeks product is ingenomen gedurende de laatste 30 dagen voorafgaand aan Visite 3 (Week 0) van de huidige studie.
14. Enige acute ziekte binnen 2 weken voorafgaand aan de start van de studie (Visite 1).
15. Enige klinisch significante afwijkingen in klinische chemie en hematologie of urine onderzoek uitslagen naar beoordeling van de onderzoeker.
16. Enige contra indicaties van het volgende: een gedetailleerde medische en medicijn geschiedenis, een compleet lichamelijk onderzoek inclusief vitale tekenen, bloed chemie, hematologie, stollingsfactoren en urine onderzoek.
17. Definitieve of verdenking van een persoonlijke geschiedenis of familie geschiedenis van bijwerkingen van medicijnen (adverse drug reactions ADRs), of een overgevoeligheid van medicijnen met een vergelijkbare chemische structuur als rosuvastatine als ook van andere statines.
18. Geschiedenis of aanwezigheid van gastrointestinale, lever of nier ziekten of andere aandoeningen die er bekend om staan om de absorptie, distributie, metabolisme of uitscheiding van medicijnen te verstoren.
19. Behandeling in de voorafgaande 3 maanden met enig medicijn dat bekend staat om risico voor lever toxiciteit (bv. Halothaan).
20. Behandeling met enige cholesterol/lipide verlagende medicijnen binnen 4 weken of minder van de eerste dosering.
21. Klinische beoordeling van de onderzoeker dat de vrijwilliger niet zou moeten deelnemen.

22. Patienten die <20 kg (44 lbs) wegen.

Gezonde broers/zussen mogen niet deelnemen als er aan de volgende exclusie criteria wordt voldaan:

1. Deelname aan een studie waarbij wordt verwacht dat cholesterol/lipide verlagende behandeling wordt ingenomen.
2. Onder behandeling van een specialist als dit als exclusie wordt gezien naar beoordeling van de onderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-02-2010
Aantal proefpersonen:	72
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Rosuvastatine
Generieke naam:	CRESTOR
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2009

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2012

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2009-016492-29-NL
CCMO	NL30482.018.09