

TONI studie: slimme vernevelaar voor tobramycine bij kinderen met cystic fibrosis: farmacokinetiek en veiligheid

Gepubliceerd: 14-08-2012 Laatst bijgewerkt: 26-04-2024

Primair doel: om te onderzoeken of farmacokinetiek van de aanbevolen dosering verneveld tobramycine, gedefinieerd als serum tobramycine Area Under the Curve (AUC_{0-24hr}), met de I-neb (75 mg) is equivalent aan de PariLCPlus (300 mg) vernevelaar bij...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39647

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TONI studie bij kinderen met CF

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Bacteriële infectieziekten
- Luchtweginfecties

Synoniemen aandoening

'CF' en 'Taaislijmziekte', 'Cystic Fibrosis'

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Fondsen van H.M. Janssens;verkregen uit consultancies en

adviserende rollen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cystic Fibrosis, Farmacokinetiek, Tobramycine, Verneveling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt: systemische biologische beschikbaarheid van verneveld tobramycine, gedefinieerd als serum tobramycine AUC_{0-24hr}.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten: verandering in gehoorsfunctie, renale toxiciteit, bloedserumspiegels tobramycine (top/dal-spiegels), verandering in longfunctie (verschil in FEV₁), uitslag PA sputumkweek, therapietrouw, gebruiksgemak, kwaliteit van leven (CFQ) en leeftijdgerelateerde verschillen in serum tobramycine AUC_{0-24hr}.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Met deze studie wordt onderzocht of verneveling met tobramycine met de I-neb equivalent is aan verneveling met de standaard vernevelaar PariLCPlus bij kinderen met cystic fibrosis (CF).

Tobramycine verneveling is effectief gebleken bij eradicaatie van vroege *Pseudomonas Aeruginosa* (PA) infectie bij kinderen met CF. Tobramycine verbetert ook de longfunctie bij kinderen die chronisch gekoloniseerd zijn met PA. In beide groepen is de kwaliteit van verneveling en therapietrouw van uiterst belang voor de uiteindelijke werkzaamheid. Echter, verneveling is een dagelijks terugkerend tijdrovende proces voor kinderen met CF. Hierdoor is de therapietrouw en kwaliteit van verneveling vaak laag, waardoor de effectiviteit van behandeling ook lager is. Een snelle vernevelaar zal de kwaliteit van leven sterk verbeteren. Met de zeer efficiënte I-neb vernevelaar wordt de verneveltijd teruggebracht van 25 naar 4 minuten, in vergelijking met de PariLCPlus.

De I-neb wordt al op grote schaal gebruikt door volwassenen en ook steeds meer door kinderen. Echter, de vernevelaar is nog niet getest bij de kinderopopulatie en daardoor is er weinig bekend over de farmacokinetiek en veiligheid van de medicatie die door deze populatie wordt gebruikt in combinatie met de I-neb. Dosis adviezen zijn gebaseerd op in vitro testen en studies bij volwassenen. Dezelfde volwassen doseringen worden ook bij kinderen gebruikt. Theoretisch kan de efficiënte I-neb tot hogere bloedspiegels en daardoor tot potentieel toxische effecten leiden. Voordat de I-neb geïmplementeerd kan worden in de reguliere zorg voor kinderen met CF, moet men eerst vaststellen dat de I-neb veilig gebruikt kan worden in deze populatie. Daarom willen we graag onderzoeken of verneveling met de aanbevolen dosering tobramycine bij gebruik van de I-neb veilig is bij kinderen. Indien verneveling met de I-neb equivalent is aan verneveling met de PariLCPlus en er ontstaat geen toxiciteit, dan kan de I-neb veilig gebruikt worden. Echter, als er wel toxiciteit ontstaat, dienen er dosis aanpassingen gedaan te worden om lange termijn schade te voorkomen.

Doel van het onderzoek

Primair doel: om te onderzoeken of farmacokinetiek van de aanbevolen dosering verneveld tobramycine, gedefinieerd als serum tobramycine Area Under the Curve (AUC_{0-24hr}), met de I-neb (75 mg) is equivalent aan de PariLCPlus (300 mg) vernevelaar bij kinderen met CF in de leeftijd van 6-18 jaar.

Secundaire doelen: 1) Veiligheid beoordelen van I-neb tobramycine verneveltherapie, 2) om farmacokinetiek van I-neb tobramycine verneveling te vergelijken tussen kinderen met CF van 6-11 jaar en 12-18 jaar en 3) om het gebruik en gebruiksgemak te bepalen van de I-neb vernevelaar.

Onderzoeksopzet

Open label, multicenter, gerandomiseerde gecontroleerde cross-over studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

24 patienten zullen thuis 28 dagen tobramycine gaan vernevelen met de I-neb vernevelaar.

Inschatting van belasting en risico

De onderzoekspopulatie bij deze studie zijn kinderen, omdat er maar zeer beperkte informatie beschikbaar is over verneveling met de I-neb in deze populatie. Echter, vooral bij kinderen met CF zal de kwaliteit van leven sterk verbeteren door de beschikbaarheid van een snellere en meer gemakkelijke vernevelaar.

Kinderen die deelnemen vernevelen zelf thuis en komen twee keer naar het ziekenhuis voor een studie bezoek. Tijdens deze bezoeken zullen er een aantal testen uitgevoerd worden, zoals longfunctietesten, gehoorstesten en bloed/urine

afname. De risico's door deelname zullen klein zijn. Tobramycine (Bramitob) is een geregistreerd medicijn sinds 2007 voor de behandeling van chronische PA longinfectie bij CF-patienten van 6 jaar en ouder. Tobramycine verneveling bij kinderen met CF is effectief en veilig gebleken in vele studies. Tobramycine verneveling met de I-neb wordt al op grote schaal toegepast in het Verenigd Koninkrijk bij CF-patienten met PA longinfectie. Echter, er is weinig wetenschappelijke data beschikbaar over deze toepassing. Ernstige en levensbedreigende bijwerkingen zijn niet beschreven. Het efficiënte ontwerp van de I-neb zou tot een hogere systemische blootstelling van tobramycine kunnen leiden. Echter, door de korte tijdsperiode van blootstelling (30 dagen) en gereduceerde dosis bij verneveling met de I-neb verwachten wij dat alle potentiële toxische effecten klein en reversibel zullen zijn.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein (kamer Sp 3456) 60
Rotterdam 3015 GJ
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein (kamer Sp 3456) 60
Rotterdam 3015 GJ
NL

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)

- Klinische diagnose CF en een positieve zweetest of twee CF-gerelateerde genmutaties;
- Of: vroege PA infectie of kolonisatie met PA waarbij eradicaie met tobramycine verneveling is vereist, of: chronische PA kolonisatie waarbij onderhoudstherapie met tobramycine verneveling is vereist;
- Leeftijd 6-18 jaar;
- In staat zijn om door een mondstuk te ademen en beide vernevelaars te gebruiken;
- In staat zijn om longfunctie testen uit te voeren;
- Toestemmingsformulier moet ondertekend zijn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Ernstige acute exacerbatie van een pulmonaire infectie, waarbij intraveneuze therapie noodzakelijk is;
- Bekende verminderde nierfunctie (geschatte creatinine klaring < 60 ml/min);
- Start van nefrotoxische of ototoxische geneesmiddelen, bv. aminoglycosiden, binnen een maand voor de start of tijdens de studie;
- Therapie (bv. furosemide) of ziekte die de evaluatie van het studieprotocol kunnen compliceren, ter beoordeling door de onderzoeker;
- Deelname aan een ander geneesmiddelonderzoek bij de start of binnen een maand voor de start van de studie;
- Niet in staat zijn om de instructies van de onderzoeker op te volgen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 11-11-2013
Aantal proefpersonen: 24
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: I-neb AAD system
Registratie: Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Bramitob
Generieke naam: Tobramycine
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-08-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-12-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-02-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-02-2014

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

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2012-002503-17-NL
CCMO	NL40970.078.12