

Farmacokinetische parameters van 960 mg cotrimoxazol eenmaal daags in patienten met tuberculose

Gepubliceerd: 17-05-2013 Laatste bijgewerkt: 25-04-2024

Het primaire doel van deze prospectieve clinical trial is om de kinetische variabiliteit van sulfamethoxazol 960 mg in de behandeling van patienten met tuberculose te meten. Met deze gegevens kan vervolgens retrospectief een populatiekinetisch model...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Mycobacterium-infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON40570

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Farmacokinetiek van cotrimoxazol in patienten met TB

Aandoening

- Mycobacterium-infectieziekten

Synoniemen aandoening

TB, Tuberculose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cotrimoxazol, farmacokinetiek, tuberculose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bepaling van de farmacokinetische parameters en de farmacokinetische variabiliteit van sulfamethoxazol in een dosering van 960 mg bij patienten met tuberculose. Met deze farmacokinetische parameters kan retrospectief een populatiemodel met limited sampling model worden ontworpen.

Secundaire uitkomstmaten

De AUC/MIC-ratio en de $T > MIC$ en de validatie van het meten van de geneesmiddelconcentratie in het bloed door middel van dried blood spot.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Multidrug resistente (MDR) tuberculose (TB) heeft een hoge mortaliteit. Het deel MDR-TB gevallen onder de nieuwe TB patienten is ongeveer met 3% toegenomen sinds 2004, met uitschieters van 22% in de voormalige Sovjet-Unie. Door deze toename moeten er nieuwe middelen voor preventie worden ontwikkeld. Het aantal middelen waarmee TB kan worden bestreden neemt af door een toename van de resistentie. Hierdoor wordt de huidige therapie toenemend minder effectief.

Om deze redenen is er een behoefte aan nieuwe antibiotica werkzaam tegen TB met een minimale toxiciteit. Echter, MDR-TB kan ook worden behandeld met huidige middelen die nog niet voor deze indicatie zijn geregistreerd. Een voorbeeld is cotrimoxazol, welke nog niet is geregistreerd voor TB, maar mogelijk een goede aanvulling kan zijn in de behandeling.

Cotrimoxazol is een synergistische combinatie van twee antibiotica: trimethoprim en sulfamethoxazol. Sulfamethoxazol wordt voornamelijk gebruikt in de behandeling van urineweginfecties en de profylaxe en behandeling van infecties met *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) in HIV-geïnfecteerde patienten.

In de beschikbare literatuur zijn er geen geneesmiddelinteracties gerapporteerd tussen cotrimoxazol en andere veelgebruikte middelen in de behandeling van tuberculose (isoniazide, rifampicine, ethambutol en pyrazinamide). Eerder hebben wij al een retrospectieve studie uitgevoerd om geneesmiddelinteracties, veiligheid en verdraagzaamheid van cotrimoxazol bij de behandeling van tuberculose te monitoren.

Sulfamethoxazol kent een concentratie-afhankelijke effectiviteit. De AUC/MIC-ratio over 24 uur zou daardoor een belangrijke parameter zijn voor het bepalen van de effectiviteit van de therapie. Hierin is ook de $T > MIC$ (de tijd gedurende de bloedconcentratie boven de MIC-waarde is). Grenswaarden voor deze beide kinetische parameters ontbreken en worden tot heden ontleend aan andere bacteriële infecties. Bij de behandeling van melioidosis, veroorzaakt door de *Bukholderia pseudomallei*, is de therapie met sulfamethoxazol effectief wanneer de bloedconcentratie groter is dan de MIC 90 voor meer dan 60% van het doseringsinterval. De AUC/MIC-ratio van 0-24 uur zou groter moeten zijn dan 25. Gebaseerd op alreeds gepubliceerde gegevens over de MIC van de tuberculosis bacterie en de farmacokinetische waarden van sulfamethoxazol nemen wij aan dat een dosis van 960 mg co-trimoxazol (160 mg sulfamethoxazol en 800 mg trimethoprim) een AUC/MIC-ratio van 25 zou moeten opleveren. Dit, gecombineerd met het feit dat de tuberculosis bacterie langzamer repliceert dan andere pathogene bacterien, ondersteunt onze hypothese dat een dagelijkse dosering van 960 mg cotrimoxazol voldoende zou moeten zijn om een effectieve aanvulling in de therapie te zijn.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze prospectieve clinical trial is om de kinetische variabiliteit van sulfamethoxazol 960 mg in de behandeling van patienten met tuberculose te meten. Met deze gegevens kan vervolgens retrospectief een populatiekinetisch model en een limited sampling strategie worden ontworpen

Het secundaire doel is het bepalen van de AUC/MIC en $T > MIC$, en de validatie van het meten van de geneesmiddelconcentratie in het bloed door middel van dried blood spot. Deze validatie wordt uitgevoerd door de metingen van de dried blood spot te vergelijken met de resultaten van veneuze bloedmonsters.

Onderzoeksopzet

In deze prospectieve clinical trial worden de farmacokinetische parameters van 960 mg cotrimoxazol bepaald. Patienten uit het Tuberculosis Centrum Beatrioord, UMCG, die voldoen aan de inclusiecriteria, worden gevraagd te participeren in dit onderzoek. Aan de gebruikelijke behandeling van de participerende patienten wordt dagelijks 960 mg cotrimoxazol toegevoegd voor vier tot zes aangesloten dagen. De variatie in duur van de behandeling is zodat de afnamedag altijd tijdens kantooruren kan worden uitgevoerd.

Bloedmonsters worden afgenomen voor het begin van de studie (1x 2 mL) en er worden 8 bloedmonsters afgenomen op de 4de, 5de of 6de dag van de toediening van cotrimoxazol (8 x 2 mL). Deze bloedmonsters worden afgenomen voor toediening, en 1, 2, 3, 4, 5, 6, en 8 uur na toediening. Daarnaast wordt er in totaal 3 keer een dried blood spot gemaakt 1 uur, 2 uur en 8 uur na toediening van cotrimoxazol.

Er zijn tot op heden geen gepubliceerde gegevens waaruit is af te leiden dat de eiwitbinding van sulfamethoxazol concentratie-afhankelijk of niet concentratie-afhankelijk is. De plasmaconcentraties van sulfamethoxazol worden geanalyseerd met een gevalideerde liquid chromatography-tandem massa spectrometer (LC-MS/MS). Bloedmonsters worden voorbereid door middel van het neerslaan van eiwit, waarna de sulfamethoxazol en een metaboliet worden gemeten met een LC-MS/MS.

De area under the concentration-time curve (AUC) tot 24 uur na dosering wordt bepaald met een non-compartmentele farmacokinetische analyse met behulp van MW/Pharm 3.60 (Mediware, Nederland). De AUC over 24 uur zal worden berekend door middel van een log-lineaire trapezoidale regel. Daarnaast worden er meerdere limited sampling strategieën ontwikkeld op basis van een populatie-gebaseerd 1-compartmenten model met eerste-orde absorptie farmacokinetiek zonder vertragingstijd (lag time). Hierbij wordt gebruik gemaakt van de dosering, het lichaamsoppervlak van de deelnemers en de gemeten plasmaconcentraties van sulfamethoxazol. Het populatie farmacokinetisch model wordt gevalideerd door een model te ontwikkelen gebaseerd op $n - 1$ deelnemers. De limited sampling modellen (LSM) worden berekend door middel van Monte Carlo simulaties. De correlatie tussen de verwachte sulfamethoxazol AUC en de geobserveerde AUC worden vergeleken door middel van een Bland-Altman analyse. De voorspellende waarde van het uiteindelijke model wordt prospectief getest met gegevens van patiënten met tuberculose die worden behandeld met dagelijks 960 mg cotrimoxazol. Daarnaast worden de AUC/MIC-ratio en de $T > MIC$ berekend. Deze MIC-waarden zijn afkomstig van het Mycobacterium Reference Laboratory (RIVM) en worden bepaald met de Middlebrook 7H10 agar dilution methode.

De resultaten van de analyse van dried blood spot (DBS) worden vergeleken om te testen of DBS een betrouwbare methode is voor routine therapeutic drug monitoring. Een DBS wordt zowel gemaakt van veneus bloed (ongeveer 0.05 ml) als van capillair bloed (verkregen uit een vingerprik) om de verschillen in geneesmiddelconcentratie in veneus en capillair bloed te kunnen bestuderen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na het excluseren van de patiënten die niet kunnen deelnemen in deze studie, wordt het behandel dossier geanalyseerd (waaronder leeftijd, geslacht, gewicht, lengte, ethniciteit, comorbiditeiten, diagnose, localisatie van de TB, medische geschiedenis, dosering en de duur van andere TB-medicatie). Hierna wordt de patient gedurende 4 tot 6 dagen behandeld met cotrimoxazol in aanvulling op zijn gebruikelijke behandelregime.

Inschatting van belasting en risico

Door de relatief lage dosis en de relatief korte behandelduur zijn de risico's laag. Milde bijwerkingen kunnen voorkomen, maar sulfamethoxazol is in het algemeen een veilig en goed verdragen geneesmiddel. Het nemen van bloedmonsters, via de al aanwezige intraveneuze catheter en via een vingerprik kan zorgen voor een licht ongemak.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Aan de hand van een bevestigde infectie met *Mycobacterium tuberculosis* (of *mycobacterium africanum*) door middel van een kweek of genetische screening op *InhA*, *KatG* en *rpoB*

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patienten jonger dan 18 jaar of ouder dan 64 jaar.
- Patienten die zwanger zijn of borstvoeding geven
- Patienten met een overgevoeligheid voor sulfonamiden of trimethoprim.
- Gelijktijdige behandeling met een vitamine K antagonist (acenocoumarol).
- Patienten met een al bestaande nierfunctiestoornis of patienten die worden behandeld met angiotensine convertering enzyme (ACE) remmers of kaliumsparende diuretica die aan een hyperkalemie kunnen bijdragen.
- Patienten behandeld met defetilide methotrexaat, fenytoïne, sulfonylureumderivaten (glibenclamide, gliclazide, glimepiride of tolbutamide).
- Patienten met maag/darmklachten, zoals diarree of braken.
- Patienten die alreeds een bijwerking van sulfamethoxazol of andere vergelijkbare antibiotica hebben ondervonden.
- Patienten met HIV of AIDS.
- Patienten met ernstige leverparenchym schade.
- Patienten met anemie, thrombocytopenie of agranulocytose

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 08-10-2013
Aantal proefpersonen: 12
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-05-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-08-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-06-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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

Ander register

EudraCT

CCMO

ID

Clinical trials.gov

EUCTR2013-001184-24-NL

NL43475.042.13