

Eén maal daags diepe inhalatie van tobramycine met een slimme vernevelaar effectiever voor de behandeling van de kleine luchtwegen bij cystic fibrosis?

Gepubliceerd: 15-05-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Primair doel: Om de verandering in perifere luchtweg obstructie (FEF75) te vergelijken in patiënten met CF wanneer zij 1 maal daags een dubbele dosering (=dagdosering) tobramycine vernevelen met de Akita vergeleken met de standaard behandeling (2...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41894

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TAPAS studie bij patiënten met CF

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Bacteriële infectieziekten
- Luchtweginfecties

Synoniemen aandoening

Cystic fibrosis, taaislijmziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Chiesi Farmaceutici, Fondsen van H.A.W.M. Tiddens; o.a. bestaande uit een unconditional grant van Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cystic fibrosis, Effectiviteit, Tobramycine, Verneveling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt: verandering in FEF75 (Z-score en L/s) na 4 weken behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Verandering in FEV1, FVC, FEF25, FEF50, MMEF25-75 (Z-scores en absolute waarden)
- Verandering in Lung Clearance Index (LCI)
- Verandering in Pseudomonas aeruginosa (Pa) CFUs
- Verandering in de volgende condities: eradicatie = eliminatie van Pa; persistentie = persistentie van Pa gevonden bij eerder studiebezoek; superinfectie = verschijnen van een pathogeen (anders dan Pa) niet gevonden bij een eerder studiebezoek; re-infectie = opnieuw verschijnen van Pa gevonden bij screening en eerder wel geklaard.
- Verandering in percentage trapped air op MRI
- Verandering in FEV1 voor en na verneveling
- Systemische beschikbaarheid van inhalatie tobramycine (trough level)
- Verandering in creatinine en blood urea nitrogen (BUN) waarden
- Verandering in gehoortest

- Compliance rate
- Patient tevredenheid (gebruik van vernevelaar)
- CFQ-R vragenlijst: domeinen van respiratoire symptomen en behandel last.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De levensverwachting bij cystic fibrosis (CF) wordt bepaald door schade aan de longen door infecties en ontsteking. Deze schade begint diep in de longen, in de kleine luchtwegen. Een infectie met de *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) bacterie zorgt voor een snellere achteruitgang van de longen. Met tobramycine inhalatie is de longfunctie stabiel bij patiënten met een Pa infectie. Echter, de functie van de kleine luchtwegen verbetert meestal niet. Dit komt waarschijnlijk doordat met de standaard vernevelaars voor tobramycine, veel medicijn in de grote maar weinig in de kleine luchtwegen terecht komt. Met een nieuwe, slimme vernevelaar, de Akita®, is aangetoond dat medicijnen beter in de kleine luchtwegen komen en de functie daardoor verbetert.

Tobramycine doodt bacteriën het beste bij hoge concentraties. Tobramycine via het infuus wordt nu daarom 1 keer per dag gegeven i.p.v. 3 keer, met minder bijwerkingen. Nu moet tobramycine 2 keer per dag verneveld worden. Het is niet onderzocht of 1 keer daags vernevelen ook effectief is, terwijl theoretisch aangenomen kan worden dat hogere concentraties wel effectiever zijn.

Waarschijnlijk worden er hogere maximale concentraties in het bloed bereikt als de patient in 1 keer de complete dagdosering vernevelt in plaats van 2 keer per dag de halve dagdosering. Daarnaast zou het de zwaarte van de behandeling verlichten.

Voordat we de slimme vernevelaar in de praktijk kunnen gebruiken voor het inhaleren van een dubbele dosis tobramycine 1 keer per dag moet dit goed onderzocht worden, zodat we weten dat het veilig en effectief is. Er is nog nooit eerder onderzoek gedaan naar 1 keer per dag vernevelen van tobramycine.

Doel van het onderzoek

Primair doel: Om de verandering in perifere luchtweg obstructie (FEF75) te vergelijken in patiënten met CF wanneer zij 1 maal daags een dubbele dosering (=dagdosering) tobramycine vernevelen met de Akita vergeleken met de standaard behandeling (2 maal daags helft van de dagdosering vernevelen met de eigen vernevelaar).

Secundaire doelen:

- Om de veranderingen in andere longfunctie parameters te vergelijken (FEV1, FVC, FEF25-75%, MMEF25-75) en LCI (lung clearance index) tussen beide behandel

armen.

- Om de veranderingen in bacteriele CFUs (Colony forming units) en de volgende condities (eradicatie, persistentie, superinfectie en re-infectie) van *Pseudomonas aeruginosa* in sputum te vergelijken tussen beide behandelarmen.
- Om het effect op 'trapped air' op MRI te vergelijken tussen beide behandelarmen.
- Om de veiligheid van eenmaal daags een dubbele dosering tobramycine verneveling met de Akita te bepalen in patiënten met CF door trough levels van tobramycine, ototoxiciteit en nefrotoxiciteit te meten.

Onderzoeksopzet

Open label, internationale, multi center, gerandomiseerde gecontroleerde cross-over studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

26 patiënten zullen 2 maanden tobramycine vernevelen in een cross-over setting: 1 maand met de Akita (1x/dag 300 mg tobramycine i.p.v. 2x/dag 150 mg) en 1 maand de standaard dosering met de eigen vernevelaar (2x/dag 300 mg tobramycine). Tussen de 2 behandelmaanden zit 1 maand zonder behandeling, zoals gebruikelijk is voor de behandeling van een chronische *Pseudomonas* infectie.

Inschatting van belasting en risico

De onderzoekspopulatie in deze studie zijn wilsbekwame adolescenten en volwassen patiënten met CF. De risico's geassocieerd met deelname zijn klein. Tobramycine (Bramitob) is een geregistreerd medicijn sinds 2007 voor de behandeling van chronische *Pseudomonas aeruginosa* long infectie bij CF patiënten van 6 jaar en ouder. Inhalatie van tobramycine door patiënten met CF is bewezen veilig en effectief gebleken in meerdere studies. De Akita vernevelaar wordt off label al gebruikt voor tobramycine verneveling, maar informatie over de werkzaamheid op de kleine luchtwegen mist nog. Ernstige en levensbedreigende bijwerkingen zijn niet beschreven. De Akita kan potentieel tot een hogere systemische beschikbaarheid van tobramycine leiden. Echter door de gereduceerde dosis bij verneveling met de Akita (50% reductie in dosering, gebaseerd op eerder onderzoek, zie ook protocol hoofdstuk 6 van het onderzoeksprotocol) verwachten de onderzoekers dat alle potentiële toxische effecten klein en reversibel zullen zijn.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80, room Na-1723
Rotterdam 3015CN
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80, room Na-1723
Rotterdam 3015CN
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Leeftijd $\geq$ 12 jaar
- Klinische diagnose van CF en een positieve zweetest of 2 CF gerelateerde mutaties
- Chronische kolonisatie met *Pseudomonas aeruginosa* waarvoor onderhoudsbehandeling met inhalatie tobramycine, gedefinieerd volgens de Leeds criteria ($>50\%$ positieve sputumkweken voor *Pseudomonas aeruginosa* in de laatste 12 maanden).
- Perifere luchtweg obstructie op spirometrie (gedefinieerd als volgt: dissociatie tussen FVC en FEF75 waarden (FEF75 minstens 20% lager dan FVC (absolute voorspelde percentage).
- In staat om door een mondstuk te ademen en de vernevelaar te gebruiken
- In staat om longfunctie testen uit te voeren

- ondertekend informed consent (12-18 jaar: kinderen en ouders, ≥ 18 jaar: patient).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- ernstige acute pulmonale exacerbatie (waarvoor intraveneuze behandeling noodzakelijk is) binnen 1 maand voor de start of tijdens de studie.
- Bekende nierfunctiestoornis (geschatte creatinine klaring < 60 ml/min)
- Bekende overgevoeligheid voor aminoglycoside
- Aanwijzingen voor gestoorde auditoire functie (auditoire drempel in 1 van de oren boven 20 dB bij frequenties tussen 250 en 8000 Hz)
- Start van nefrotoxische of ototoxische medicijnen, zoals aminoglycosiden, binnen 1 maand voor start of tijdens de studie.
- Gebruik van systemische steroiden (dosis > 10 mg/dag prednison) in de voorafgaande 2 weken
- Therapie (bijv furosemide) of ziekte die de evaluatie van het studieprotocol kunnen compliceren, ter beoordeling door de onderzoeker.
- Zwangerschap of borstvoeding.
- Deelname aan een ander geneesmiddelenonderzoek 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.
- Gebruik van Tobramycine Inhalatie Poeder als onderdeel van de onderhoudsbehandeling.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 27-05-2015
Aantal proefpersonen: 6
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Akita vernevelaar
Registratie: Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Bramitob
Generieke naam: Tobramycine
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-05-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-07-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-09-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

7 - Eén maal daags diepe inhalatie van tobramycine met een slimme vernevelaar effec ... 17-06-2025

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2014-001401-41-NL
CCMO	NL48806.078.14