

Een fase IV, interventionele, niet-geblindeerde, gerandomiseerd gecontroleerde multicentrische studie over posaconazol profylaxe ter preventie van influenza-geassocieerde aspergillose bij ernstig zieke patiënten op de Intensive Care

Gepubliceerd: 05-07-2018 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Bewijs leveren voor het concept dat antifungale profylaxe met posaconazol, naast het leveren van standaard medische zorg, de incidentie van IAA kan reduceren bij patiënten opgenomen op de IC met ernstige influenza, vergeleken met alleen standaard...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Immunodeficiëntiesyndromen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46362

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Posaconazol ter preventie van IAA
POSA-FLU

Aandoening

- Immunodeficiëntiesyndromen
- Schimmelinfectieziekten

Synoniemen aandoening

Influenza-geassocieerde aspergillose; Aspergillusinfectie bovenop een griepinfectie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: 4e Geldstroom: studiegeneesmiddel en financiële ondersteuning door farmaceutische industrie; zie ook G2, Merck Sharp & Dohme (MSD)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Influenza-geassocieerde aspergillose, Posaconazol, Profylaxe

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het verschil in incidentie van IAA ten tijde van ontslag van de IC tussen de interventiegroep en controlegroep.

Secundaire uitkomstmaten

- Tijd tot IAA diagnose
- Duur van IC opname
- Duur van ziekenhuisopname
- Mortaliteit
- Mortaliteit na 30 dagen
- Mortaliteit na 90 dagen
- Aanwezigheid van markers voor MAS
- Cytokineproductie door mononucleaire cellen in perifere bloed (alleen in Nijmegen)
- Productie van ROS door polymorfonucleaire granulocyten/neutrofielen in perifere bloed (alleen in Nijmegen)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Invasieve aspergillose (IA) wordt vanouds beschouwd als een opportunistische infectie bij patiënten met specifieke vormen van immuundeficiënties. Relatief recent is echter duidelijk geworden dat IA ook als complicatie van influenzapneumonie kan optreden bij patiënten die op de Intensive Care (IC) zijn opgenomen vanwege respiratoire insufficiëntie ten gevolge van hun influenzapneumonie, een aandoening bekend als influenza-geassocieerde aspergillose (IAA). In het influenzaseizoen van 2015/2016 werd een IAA-incidentie van 16% waargenomen met een mortaliteit van 61%, inclusief patiënten die voorheen gezond waren. Voorts werd gevonden dat de tijd tot het starten van antifungale behandeling significant korter was bij overlevende patiënten, vergeleken met patiënten die overleden. Dit benadrukt het belang van vroege behandeling met antifungale middelen. Het antifungale geneesmiddel posaconazol is het middel van eerste keuze voor antifungale profylaxe bij neutropene patiënten met acute myeloïde leukemie en bij patiënten met graft-versus-host ziekte na een allogene haematopoïetische stamceltransplantatie, waardoor de incidentie van IA effectief gereduceerd wordt. Om deze redenen luidt onze hypothese dat profylactisch gebruik van posaconazol de incidentie van IAA bij patiënten opgenomen op de IC vanwege een ernstige influenzapneumonie kan reduceren.

Doel van het onderzoek

Bewijs leveren voor het concept dat antifungale profylaxe met posaconazol, naast het leveren van standaard medische zorg, de incidentie van IAA kan reduceren bij patiënten opgenomen op de IC met ernstige influenza, vergeleken met alleen standaard medische zorg.

Het onderzoeken van verschillen in productie van cytokines en "reactive oxygen species" (ROS)/zuurstofradicalen en van verschillen in frequenties van "single nucleotide polymorphisms" (SNPs)/mutaties in relevante genen tussen patiënten met een ernstige influenzapneumonie die IAA ontwikkelen en patiënten met ernstige influenzapneumonie die geen IAA ontwikkelen (alleen in Nijmegen). Voorts het onderzoeken van verschillen in de aanwezigheid van markers in bloed van het macrofagen activatie syndroom (MAS) tussen patiënten met een ernstige influenzapneumonie die IAA ontwikkelen en degenen die geen IAA ontwikkelen.

Onderzoeksopzet

Een fase IV, interventionele, niet-geblindeerde, gerandomiseerde,

gecontroleerde trial.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten in de interventiegroep krijgen eenmaal daags 300 mg posaconazol intraveneus toegediend (na een oplaaddoseringsschema van tweemaal daags 300 mg gedurende één dag) gedurende 7 dagen, naast standaard medische zorg. Patiënten in de controlegroep ontvangt standaard medische zorg (waaronder, maar niet beperkt tot, behandeling met oseltamivir).

Inschatting van belasting en risico

Het risico voor de patiëntengroep die het studiegeneesmiddel toegediend krijgt volgens bovengenoemd regime wordt beschouwd als verwaarloosbaar. Voor het studiegeneesmiddel is marktautorisatie verleend. Patiënten zullen worden onderzocht en opgevolgd op en voor de meest voorkomende bijwerkingen, inclusief leverenzymtesten in bloedmonsters en elektrocardiogram (ECG). Voor het pathofysiologische deel van het onderzoek zal eenmalig 20-30 ml bloed worden afgenomen (alleen in Nijmegen). Voorafgaand aan inclusie zullen vrouwen van vruchtbare leeftijd een zwangerschapstest in urine ondergaan. Vervolg van leverenzymen in bloed, de zwangerschapstest en de afname van bloed voor het pathofysiologische deel van het onderzoek kunnen hoogstwaarschijnlijk worden ingebed in het regime van diagnostische onderzoeken zoals passend bij standaard medische zorg, zodoende leidend tot slechts een minimale toename in de hoeveelheid bloedafnames vergeleken met standaard medische zorg. 30 en 90 dagen na inclusie zal telefonisch contact met patiënten worden gezocht in het kader van de follow-up. Er is mogelijk sprake van een gezondheidsvoordeel voor patiënten die het studiegeneesmiddel ontvangen indien dit onderzoek en toekomstige studies aantonen dat profylactisch gebruik van posaconazol de incidentie van IAA in deze groep patiënten kan reduceren.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein-Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein-Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
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)

1. Geïnformeerde toestemming ("informed consent") dient schriftelijk te worden verkregen van de patiënt of zijn/haar wettelijk vertegenwoordiger voorafgaande aan de eerste onderzoeksgelateerde procedure;
2. Patiënt is volwassen (≥ 18 jaar oud);
3. PCR-bewezen influenza in nasofaryngeale uitstrijk, bronchusaspiraats of broncho-alveolaire lavage (BAL)-vloeistof binnen de 7 dagen voorafgaande aan opname op de Intensive Care (IC) of binnen 48 uur na opname op de IC. Als PCR niet beschikbaar is, dan is een positief resultaat van een sneltest noodzakelijk (een negatieve sneltest bewijst niet sluitend de afwezigheid van influenza en dient bevestigd te worden middels PCR)
4. Influenzasymptomen niet langer dan 10 dagen voorafgaande aan opname op de IC aanwezig
5. Respiratoire distress/insufficiëntie is de belangrijkste reden voor opname op de IC. Respiratoire distress wordt gedefinieerd als een ademhalingsfrequentie ≥ 25 x/min. en een PaO_2/FiO_2 -ratio ≤ 300 met of zonder (bilaterale) infiltraten bij radiografische thoraxonderzoeken

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Zwangere vrouwen (op basis van een serum zwangerschapstest);
2. Verwachte overlevingsduur bij opname op de IC $\leq$ 48 uur;
3. Patiënten die naar de IC overgeplaatst worden vanuit een andere ziekenhuisafdeling of vanuit een ander ziekenhuis met reeds aanwezig mycologisch bewijs voor invasieve aspergillose (gebaseerd op kweek van sputum, bronchusaspiraats of BAL-vloeistof, galactomannan in serum of BAL-vloeistof);
4. Patiënten met bekende intolerantie of overgevoeligheid voor posaconazol;
5. Patiënten die actief behandeld worden met antifungale middelen met activiteit tegen *Aspergillus* species;
6. Patiënten die actief behandeld worden met rifampicine of rifabutin;
7. Patiënten met een QTc-interval $\geq$ 500 milliseconden op een electrocardiogram (ECG);
8. Patiënten met levercirrhose (Child-Pugh klasse C);
9. Deelname aan een andere interventionele klinische trial;
10. Elke stoornis/aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, de veiligheid van de deelnemer of compliance aan het onderzoeksprotocol in gevaar brengt

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	01-02-2018
Aantal proefpersonen:	55
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Afgewezen	
Datum:	17-10-2019
Soort:	Amendement

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	EUCTR2017-003270-14-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03378479
CCMO	NL64151.091.18