

Een multicentre, prospectieve, gerandomiseerde open-label pilot studie ter evaluatie van de uitvoerbaarheid en preliminaire effectiviteit van interferon gamma in combinatie met Anidulafungine voor de behandeling van candidemie.

Gepubliceerd: 03-06-2010 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Het evalueren van de preliminaire werkzaamheid en uitvoerbaarheid van het gebruik van interferon gamma als adjunctieve therapie in combinatie met de standaard behandeling, voor de behandeling van candidemie, gebruik makend van de volgende parameters...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON35641

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Effectiviteit van interferon bij de behandeling van candidemie

Aandoening

- Immunodeficiëntiesyndromen
- Schimmelinfectieziekten

Synoniemen aandoening

candidemie, schimmelinfectie in het bloed

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, BioMerieux

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Anidulafungine, Candidemie, Interferon-gamma

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de duur tot negatief worden van de bloedkweken

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn:

- Totale overleving
- Mortaliteit op week 2 and week 8 na einde van de therapie (all causes)
- Duur tot overlijden
- Uitkomst van fungale infectie
 - o resolutie op week 2 en 8 na staken van therapie
 - o evaluatie van patients status (succes, falen, overlijden) bij staken van interferon-gamma (en bij staken van antifungale therapie)
 - o microbiologische parameters
- Evaluatie van gastheer afweer markers die gebruikt kunnen worden om patienten met immunoparalyse te identificeren die profiteren van immunotherapie.
- Registratie van de immunologische reactie op interferon-gamma

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In het laatste decennium zijn systemische infecties, veroorzaakt door fungi, met name *Candida* species, een belangrijke oorzaak van ziekte geworden, vooral bij ernstig zieke immunocompetente en immuungecompromitteerde patiënten. Verbetering van technische mogelijkheden in de gezondheidszorg, beademings- en ondersteunende apparatuur hebben geleid tot een hoger risico op nosocomiale candida infectie.

De mortaliteit die geassocieerd is met candidemie, is hoog (tot 40%) onafhankelijk van de sterfte aan de onderliggende ziekte en neemt in het algemeen toe wanneer er sprake is van een onderliggende oorzaak waarvan geen verbetering optreedt. De mate van verandering van de afweerreactie van de gastheer lijkt een belangrijker determinant van ernst van ziekte dan de pathogene eigenschappen van fungi.

Waarschijnlijk is sepsis-geïnduceerde immunoparalyse bij patiënten die zijn opgenomen op de intensive care afdeling, een belangrijke factor die leidt tot een verzwakt afweersysteem en verhoogde gevoeligheid voor invasieve candidiasis.

De afweerreactie tegen *C.albicans* is een complexe interactie tussen cellulaire en humorale immuniteit en voorziet in het algemeen in voldoende afweer tegen het micro-organisme in de gezonde gastheer. Interferon(IFN)-gamma is een sleutel cytokine voor de aangeboren en verworven afweer tegen candidiasis. Gezien de relatieve IFN-gamma deficiëntie bij patiënten met een candidemie, met name diegenen met een sepsis-geïnduceerde immunoparalyse, en gezien de gunstige effecten van IFN-gamma op anti-*Candida* afweermechanismen, is suppletie van IFN-gamma rationeel als adjunctieve therapie voor patiënten met ernstig invasieve candidiasis of candidemie, naast de behandeling met conventionele antifungale middelen.

Doel van het onderzoek

Het evalueren van de preliminaire werkzaamheid en uitvoerbaarheid van het gebruik van interferon gamma als adjunctieve therapie in combinatie met de standaard behandeling, voor de behandeling van candidemie, gebruik makend van de volgende parameters:

Secundair doel: evalueren van de gastheer respons markers die zouden kunnen worden gebruikt ter identificatie van patiënten die zullen profiteren van immunotherapie volgens hun immunologisch profiel en het monitoren van de immunologische respons op interferon-gamma.

Onderzoeksopzet

Multicenter gerandomiseerde open-label studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie groep ontvangt Interferon gamma 100 mcg per subcutane injectie, 3 x per week gedurende twee weken. de controle groep ontvangt geen Interferon gamma.

Inschatting van belasting en risico

Patienten met ernstige invasieve candidiasis zijn reeds opgenomen in het ziekenhuis. Voor de patient is er dan ook geen sprake van extra tijdsbelasting. In het kader van reguliere patientenzorg vindt dagelijks bloedafname plaats. De bloedafnames in het kader van deze studie zullen gecombineerd worden met reeds geplande venapuncties. Het afnemen van bloedkweeken en bloed voor klinisch-chemische parameters, behoort tot de standaard behandeling van candidemie. Daarnaast zal in de eerste week 5 x , daarna 1 x gedurende de tweede week en bij 2 en 8 weken na staken van de behandeling, 22,5 ml bloed worden afgenomen.

De interventie bestaat uit 6 subcutane injecties die gedurende 2 weken, drie maal per week worden toegediend. Naast locale pijn op de injectieplaats kan interferon-gamma leiden tot (milde) griepachtige verschijnselen, die in het algemeen met eventueel paracetamol goed verdragen worden.

Candidemie is een ernstige infectie met een zeer hoge mortaliteit. De bijwerkingen zijn in het algemeen zodanig mild dat deze niet opwegen tegen de potentiële voordelen van een verbetering van de immunrespons tegen deze infectie. Het middel is dan ook reeds geregistreerd in selecte patientenpopulaties (verlagen van de frequentie van ernstige infecties zoals Candida bij chronisch granulomateuze ziekte en maligne osteopetrosis)

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Postbus 9101
6500HB Nijmegen
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Postbus 9101
6500HB Nijmegen

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)

- Mannen of niet zwangere vrouwen 9 vrouwen moeten instemmen met het gebruik van barriere anticonceptie gedurende de duur van studie-therapie; vrouwen in de reproductieve leeftijd moeten een negatieve urine of serum zwangerschapstest hebben bij baseline)
- Minimum leeftijd 18 jaar
- Er moet sprake zijn van minimaal 1 positieve bloedkweek voor candida species op een monster verkregen binnen 96 uur voor start delname aan de studie
- Er moet sprake zijn van van klinische tekenen van infectie in de 96 uur voorafgaand aan inclusie in de studie, inclusief tenminste 1 van de volgende criteria:
 - Temperatuur $>37.8^{\circ}\text{C}$ bij 2 gelegenheden met minimaal 4 uur tussenduur of 1 meting $>38.2^{\circ}\text{C}$
 - Systolische bloeddruk <90 mmHg of >30 mmHg afname van systolische bloeddruk van de, voor de proefpersoon normale, waarde.
 - Teken van ontsteking (zwellen, warmte, erytheem, purulente afscheiding) van een met candida geïnfecteerde localisatie (bijv. gewricht, huid, oog, bot, oesophagus)
 - Radiologische bevindingen passend bij invasieve candidiasis
- De proefpersoon of diens wettelijk vertegenwoordiger moet een schriftelijk informed consent tekenen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Proefpersonen met een allergie of intolerantie voor echinocandines of Interferon-gamma
- Proefpersonen met een absolute neutrofielen getal kleiner dan $500/\text{mm}^3$ bij start van de

studie

- Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven
- Proefpersonen die waarschijnlijk niet langer dan 24 uur zullen overleven
- Proefpersonen die gefaald hebben op eerdere systemische antifungale therapie voor de infectie met Candida species waarop deze studie betrekking heeft.
- Proefpersonen die meer dan 48 uur systemische antifungale therapie hebben ontvangen voor de huisige ziekte episode, binnen 96 uur voor start van de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	01-01-2011
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Immukine
Generieke naam:	Interferon gamma
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	03-06-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2009-014600-66-NL
CCMO	NL28823.091.10
Ander register	volgt