

Farmacokinetiek en veiligheid van moxifloxacin; een dosisverhoging in patiënten met tuberculose.

Gepubliceerd: 09-11-2010 Laatste bijgewerkt: 03-05-2024

Het hoofddoel van dit prospectieve klinische onderzoek is om de farmacokinetiek en veiligheid van een standaard dosering (400 mg) te vergelijken met een hogere dosering (600 mg; 800 mg) moxifloxacin. Met dit klinische onderzoek hopen we belangrijke...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36271

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Moxifloxacin in patiënten met tuberculose

Aandoening

- Mycobacterium-infectieziekten

Synoniemen aandoening

tering, tuberculose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Stichting Beatrixoord

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: farmacokinetiek, moxifloxacin, tuberculose, veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten:

Farmacokinetiek:

- AUC_{0-24h}/MIC ratio; percentage patiënten welke een AUC_{0-24h}/MIC ratio van tenminste 100 bereiken na achtereenvolgens 400, 600 en 800 mg moxifloxacin
- Eiwit ongebonden AUC_{0-24h}/MIC ratio; percentage patiënten welke een ongebonden AUC_{0-24h}/MIC ratio van tenminste 60 bereiken na achtereenvolgens 400, 600 en 800 mg moxifloxacin
- AUC_{0-24h}/MPC ratio; percentage patiënten welke een AUC_{0-24h}/MPC ratio van tenminste 93 bereiken na achtereenvolgens 400, 600 en 800 mg moxifloxacin
- Eiwit ongebonden AUC_{0-24h}/MPC ratio; percentage patiënten welke een ongebonden AUC_{0-24h}/MIC ratio van tenminste 53 bereiken na achtereenvolgens 400, 600 en 800 mg moxifloxacin

Safety

- Percentage patiënten met bijwerkingen ten gevolge van moxifloxacin, inclusief QT interval verlenging, overgevoelighedsreacties, diarree, braken en lever- of nierschade
 - o QT interval in msec
 - o Percentage patiënten welke een lever toxiciteit graad ontwikkelen ≥ 2 or 3 CTC

o Percentage patiënten welke een nier toxiciteit graad ontwikkelen ≥ 2 CTC

Secundaire uitkomstmaten

Evaluatie voorspellende waarde voor de AUC_{0-24h} van diverse 'limited sampling strategien' gebaseerd op een farmacokinetisch populatie model. Verschillende limited sampling punten zullen worden geëvalueerd.

Correlatie moxifloxacin concentratie (mg/L) en QT interval (msec).

Correlatie geneesmiddelblootstelling (AUC) en bijwerkingen.

- braken en diarree
- QT interval (msec)

Correlatie genetische risico score en moxifloxacin geïnduceerde QT verlenging.

Evaluatie medische status, inclusief leeftijd, geslacht, gewicht, lengte, etniciteit, comorbiditeit, diagnose, lokatie tuberculose, resistentiepatroon, medische geschiedenis, dosering en duur (tuberculose) comedicaatie, als potentieel beïnvloedbare factoren voor de farmacokinetische parameters.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Moxifloxacin is een fluorchinolon met een hoge in vitro en in vivo bacteriële activiteit tegen Mycobacterium tuberculosis. Voor het optimaal doden van de betrokken mycobacteriën en suppressie van geneesmiddelresistentie is een dagelijkse dosering van 600-800 mg noodzakelijk, welke hoger is dan de huidige

dosering van 400 mg/dag. In het algemeen zijn er heel weinig gegevens over de veiligheid van deze eventuele dosisverhoging.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van dit prospectieve klinische onderzoek is om de farmacokinetiek en veiligheid van een standaard dosering (400 mg) te vergelijken met een hogere dosering (600 mg; 800 mg) moxifloxacin. Met dit klinische onderzoek hopen we belangrijke informatie te verwerven omtrent de veiligheid van hogere doseringen moxifloxacin in tuberculose patiënten. 'Limited sampling strategieën', gebaseerd op een farmacokinetisch populatie farmacokinetisch model, worden ontwikkeld. Daarnaast wordt gekeken naar een eventuele significante correlatie tussen de concentratie moxifloxacin en QT verlenging. Tot slot wordt er gekeken of een bepaalde genetische risico score de mate van MFX geïnduceerde QT verlenging zou voorspellen.

Onderzoeksopzet

In een prospectief klinisch onderzoek worden de farmacokinetiek en veiligheid van drie doseringen moxifloxacin geëvalueerd (400 mg; 600 mg; 800 mg). Voor dit onderzoek zullen patiënten worden geïnccludeerd, welke worden behandeld met moxifloxacin als onderdeel van hun tuberculose regimen, in het Tuberculose Centrum Beatrixoord, University Medical Center Groningen, Nederland. Moxifloxacin (400 mg) zal in alle gevallen alleen worden gestart in het belang van de tuberculose behandeling van de desbetreffende patiënt en nooit in het belang van de studie.

Gedurende zeven dagen krijgt de patiënt 400 mg moxifloxacin per dag. Op de 8ste dag zal de dosering worden verhoogd naar 600 mg/dag, en op de 15de dag zal de dosering moxifloxacin worden verhoogd naar 800 mg/dag. Wanneer een patiënt eenmaal geïnccludeerd is in de studie zal na elke dosisverhoging evaluatie plaatsvinden alvorens een hogere dosering aan de patiënt wordt gegeven. Deze evaluatie wordt gedaan om eventuele toxische blootstelling van moxifloxacin of een verhoogd risico op QT verlenging te voorkomen. De evaluatiecriteria bestaan uit vitale functies en farmacokinetische parameters.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen starten met een standaard dosering van 400 mg moxifloxacin per dag. Na 8 dagen zal de dosering worden verhoogd naar 600 mg/dag en op de 15de dag zal de dosering worden verhoogd naar 800 mg/dag. Patiënten, die rifampicine hebben gebruikt, zullen na een rifampicine-vrije periode van 3 weken dezelfde interventies ondergaan.

Inschatting van belasting en risico

Drie farmacokinetische curven zullen worden afgenomen (400 mg; 600 mg; 800 mg).

Eén extra bloedmonster zal worden afgenomen voor genotypering van genetische varianten die van invloed kunnen zijn op moxifloxacin geïnduceerde QT verlenging. Bloedmonsters zullen worden afgenomen uit een intraveneus katheter. Elke dag wordt een 3-lead ECG opgenomen. Op dag 0, 7, 14 en 21 zal de hartfunctie gemonitord worden met een 24-uurs Holter. De patiënt kan enig ongemak ervaren als gevolg van de katheter of tijdens het monitoren van de hartfunctie. De patiënt kan bijwerkingen (diarree, braken) ontwikkelen ten gevolge van een hogere dosering moxifloxacin, maar deze zullen zeer zeldzaam zijn. Het voordeel voor deelname aan deze studie is dat de tuberculose behandeling na de studie kan worden voortgezet met een optimale individuele dosering moxifloxacin (gebaseerd op AUC_{0-24h}/MIC ratio) ten opzichte van de standaardbehandeling van 400 mg/dag. Daarnaast zullen de resultaten van deze studie bijdragen aan een optimale tuberculose behandeling met moxifloxacin voor toekomstige patiënten en zal er op basis van de resultaten een fase III studie kunnen worden uitgevoerd om een vergelijking te kunnen maken tussen de standaard- en geïndividualiseerde behandeling met moxifloxacin in tuberculose patiënten.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
9713 GZ Groningen
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
9713 GZ Groningen
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) Patiënten met tuberculose veroorzaakt door bewezen *Mycobacterium tuberculosis* (of *M. africanum*).
- 2) Start van de behandeling met moxifloxacin in het dosering van 400 mg als onderdeel van de tuberculose behandeling.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Contra-indicatie voor moxifloxacin; basis QTc-interval > 450 msec
- 2) Geschiedenis van reanimatie
- 3) Geschiedenis van ventriculaire tachycardie (inclusief Torsades de Pointes)
- 4) Familiegeschiedenis van plotselinge hartstilstand of Torsades de Pointes
- 5) Aanvullende risicofactoren voor Torsades de Pointes (inclusief bekend hartfalen, linker ventriculaire hypertrofie)
- 6) Gelijktijdig gebruik van medicatie welke de QT/QTc tijd verlengen (inclusief anti-arrhythmica klasse 1A en III, antipsychotica, tricyclische antidepressiva of het antihistaminicum terfenadine)
- 7) Abnormale elektrolyetwaarden (K, Mg, Na, Ca)
- 8) Abnormale cardiale repolarisatie gedurende screening of bij start ECG
- 9) Geschiedenis van bijwerkingen ten gevolge van fluoroquinolonen
- 10) HIV co-infectie
- 11) Rifampicine behandeling in laatste drie weken voor start studie. Na rifampicine drie weken gestaakt te hebben, kan de patiënt alsnog worden geïnccludeerd.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 4

Type: Interventie onderzoek

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-06-2011
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2011
Soort:	Eerste indiening
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

EUCTR2010-023491-25-NL

NL34348.042.10