

# Targeting van Antibiotica naar *Pseudomonas Aeruginosa* in de Smalle luchtwegen (TAPAS) studie bij patiënten met CF: Farmacokinetiek (PK)

Gepubliceerd: 11-12-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Primair doel: Om de veiligheid van eenmaal daags een dubbele dosering (=dagdosering) tobramycine verneveling met de Akita en de Pari-LCPlus te bepalen in patiënten met CF. Systemische absorptie kan als surrogaat parameter voor veiligheid gebruikt...

|                             |                                                       |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                       |
| <b>Type aandoening</b>      | Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                 |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON40371

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

TAPAS-PK studie bij patiënten met CF

### Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Bacteriële infectieziekten
- Luchtweginfecties

### Synoniemen aandoening

Cystic fibrosis en taaislijmziekte

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** HagaZiekenhuis

**Overige ondersteuning:** Fondsen van dr. H.M. Janssens (co-investigator) verkregen uit consultancies en adviserende rollen

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Cystic Fibrosis, Farmacokinetiek, Tobramycine, Verneveling

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt: systemische biologische beschikbaarheid, gedefinieerd als serum tobramycine AUC<sub>0-24hr</sub>.

### Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten: serum tobramycine piek- en dalspiegels, tijd totdat de piekspiegel is bereikt, bijwerkingen (adverse events).

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Longschade door infecties en ontsteking is bepalend voor de levensverwachting bij cystic fibrosis (CF). De 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, maar blijven de kleine luchtwegen veelal achter in de behandeling. De standaard vernevelaar voor tobramycine is de PARI-LC® Plus vernevelaar. Echter met deze vernevelaar komt veel medicijn in de grote maar weinig in de kleine luchtwegen terecht. Met een nieuwe slimme vernevelaar, de Akita®, is aangetoond dat kleine luchtwegen wel bereikt kunnen worden.

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. Waarschijnlijk worden er hogere maximale concentraties in het bloed bereikt als de patiënt in één keer de complete dagdosering vernevelt in plaats van twee keer per dag de halve

dagdosering. Daarnaast zou het de zwaarte van de behandeling verlichten. Voordat we kunnen onderzoeken of de behandeling van Pa longinfecties met één keer daags tobramycine verneveling met de Akita® effectiever is dan met één- of tweemaal daags vernevelen met de standaard vernevelaar, is het belangrijk om eerst te onderzoeken hoeveel tobramycine in het bloed terecht komt. Er is nog nooit eerder onderzoek gedaan naar één keer per dag vernevelen van tobramycine. Daarom is er geen informatie beschikbaar over hoe deze hogere dosering zich in het bloed gedraagt (dit noemen we farmacokinetiek). Oftewel; wanneer wordt de maximale concentratie in het bloed bereikt, wat is deze maximale concentratie en wanneer is de tobramycine weer uit het bloed verdwenen? Met deze gegevens kunnen we bepalen of één keer per dag toegediende tobramycine veilig gebruikt kan worden en of er hogere maximale concentraties worden bereikt met de Akita® in vergelijking met de standaard PARI-LC® Plus vernevelaar.

## **Doel van het onderzoek**

Primair doel: Om de veiligheid van eenmaal daags een dubbele dosering (=dagdosering) tobramycine verneveling met de Akita en de Pari-LCPlus te bepalen in patienten met CF. Systemische absorptie kan als surrogaat parameter voor veiligheid gebruikt worden.

Secundaire doelen:

- Om de verdraagbaarheid van eenmaal daags een dubbele dosering (=dagdosering) tobramycine te bepalen dmv bijwerkingen monitoring (hoest, benauwdheid).
- Om de farmacokinetiek data van eenmaal daagse verneveling (primair doel) te vergelijken met farmacokinetiek data (literatuur) over standaard tweemaal daags tobramycine verneveling met de PariLCPlus.

## **Onderzoeksopzet**

Open label, gerandomiseerde gecontroleerde cross-over studie.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Tien patienten zullen twee keer tobramycine vernevelen in een cross-over setting: 1x met de Akita en 1x met de PariLCPlus vernevelaar.

## **Inschatting van belasting en risico**

De onderzoekspopulatie in deze studie zijn wilsbekwame volwassen patienten met CF. De risico's geassocieerd met deelname zijn klein. Tobramycine (Bramitob) is een geregistreerd medicijn sinds 2007 voor de behandeling van chronische PA long infectie bij CF patienten van 6 jaar en ouder. Inhalatie van tobramycine door patienten 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

HagaZiekenhuis

Leyweg 275  
Den Haag 2545 CH  
NL

### Wetenschappelijk

HagaZiekenhuis

Leyweg 275  
Den Haag 2545 CH  
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)

- \* Leeftijd \* 18 jaar;
- \* FEV1 predicted \* 30%;
- \* Klinische diagnose CF en een positieve zweetest of 2 CF-gerelateerde mutaties;
- \* Chronische PA infectie;
- \* In staat om de vernevelaar te gebruiken;
- \* In staat om longfunctie testen uit te voeren;
- \* Informed consent ondertekend.

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- \* Ernstige acute exacerbatie van een longinfectie, waarvoor intraveneuze behandeling nodig is;
- \* Patienten die intraveneuze tobramycine behandeling krijgen;
- \* Patienten die zwanger zijn, zwanger willen worden of borstvoeding geven;
- \* Bekende nierfunctiestoornis (estimated creatinine clearance < 60 ml/min);
- \* Bekende overgevoeligheid voor aminoglycosiden;
- \* Therapie (b.v. furosemide) of ziekte die de evaluatie van het studieprotocol kunnen compliceren, ter beoordeling door de onderzoeker
- \* 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.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

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

### Deelname

Nederland

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 14-03-2014            |
| Aantal proefpersonen:   | 10                    |
| 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:              | 11-12-2013                          |
| Soort:              | Eerste indiening                    |
| Toetsingscommissie: | METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                     |
| Datum:              | 31-01-2014                          |
| Soort:              | Eerste indiening                    |
| Toetsingscommissie: | METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                     |
| Datum:              | 24-02-2014                          |
| Soort:              | Amendement                          |
| Toetsingscommissie: | METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                     |
| Datum:              | 27-02-2014                          |
| Soort:              | Amendement                          |
| Toetsingscommissie: | METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) |

## 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  | EUCTR2013-004488-30-NL |
| CCMO     | NL46747.098.13         |