

Gerandomiseerd gecontoleerde studie (RCT) om de effectiviteit en veiligheid van azithromycine (AZN) onderhoudstherapie gedurende 6 maanden te bepalen bij patiënten met PCD; een dubbelblinde, parallel groepstudie

Gepubliceerd: 31-10-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Doel van het onderzoek is om na te gaan of onderhoudsbehandeling met azitromycine een significante verbetering geeft van PCD gerelateerde longziekte in vergelijking met de placebo: vermindering in luchtwegexacerbaties, ventilatie-inhomogeniteit,...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Gehoortoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42237

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Azitromycine in PCD

Aandoening

- Gehoorstoornissen
- Luchtweginfecties

Synoniemen aandoening

immotiel cilia syndroom, Primaire ciliaire dyskinesie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum
Overige ondersteuning: EU

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: azitromycine, longfunctie, luchtwegklachten, PCD

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verschil in pulmonale exacerbaties tussen de azitromycine- en placebogroep.

Een pulmonale exacerbatie in deze studie is gedefinieerd als:

1. Toename van luchtwegklachten resulterend in het starten van antibiotica, onafhankelijk van de uitslag van de bacteriële kweek
of
2. Een verslechtering van de FEV1 (gemeten in het onderzoekscentrum) van * 10 procentpunten vergeleken met de gemiddeld FEV1 gemeten op visite 1 en visite 2, onafhankelijk van of er antibiotica voorgeschreven zijn.

Secundaire uitkomstmaten

Verschil in FEV1%, FVC% en FEF25-75% tussen de placebo- en controlegroep in de pre- tot post interventieperiode.

Verschil in RV%, RV/TLC% en Raw% tussen de placebo- en controlegroep in de pre- tot post interventieperiode.

Verschil in "Lung Clearance Index (LCI), Sacin en Scond tussen de placebo- en controlegroep in de pre- tot post interventieperiode.

Verschil in luchtweg-, sinus en gehoorsymptomen in de QOAL-PCD tussen de

placebo- en controlegroep in de pre- tot post interventieperiode.

Vershil in gehoordrempel tussen de placebo- en controlegroep in de pre- tot post interventieperiode.

Vershil in tympanometrie tussen de placebo- en controlegroep in de pre- tot post interventieperiode.

Vershil in inflammatoire markers tussen de placebo- en controlegroep in de pre- tot post interventieperiode.

Vershil in sputum microbiologie tussen de placebo- en controlegroep in de pre- tot post interventieperiode.

Adverse Events (AE) en Serious Adverse Events (SAE).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Primaire ciliaire dyskinesie is een zeldzame longziekte, die gekenmerkt wordt door recidiverende bovenste en onderste luchtweginfecties, situs inversus in ongeveer de helft van de patiënten en fertiliteitsproblemen (m.n. bij mannelijke patiënten). De ziekte wordt veroorzaakt door niet goed functionerende trilharen. De luchtwegen zijn bekleed met een tapijt van deze trilharen die door een gecoördineerde slag slijm met daarin verontreinigingen en bacteriën afvoeren. Het niet goed functioneren van de trilharen leidt tot terugkerende luchtweginfecties met progressieve achteruitgang van de longfunctie en het ontstaan van bronchiëctasieën tot gevolg.

Er is geen wetenschappelijk onderbouwde behandeling voor PCD. Behandelingen zijn grotendeels afgeleid van andere luchtwegaandoeningen zoals taaislijmziekte (cystische fibrose) en astma, ziektebeelden die welliswaar overeenkomsten hebben met PCD, maar pathofysiologisch en prognostisch duidelijk verschillen. Onderhoudsbehandeling met azitromycine bij patiënten met CF is veilig gebleken en heeft een duidelijk gunstig effect op de exacerbatiefrequentie en longfunctie. Het effect van azitromycine-onderhoud op luchtwegklachten bij PCD is vooralsnog onduidelijk.

Doel van het onderzoek

Doel van het onderzoek is om na te gaan of onderhoudsbehandeling met azitromycine een significante verbetering geeft van PCD gerelateerde longziekte in vergelijking met de placebo: vermindering in luchtwegexacerbaties, ventilatie-inhomogeniteit, verbetering van luchtwegklachten en verbetering van gehoor.

Onderzoeksopzet

Multicenter, dubbelblind, gerandomiseerde, placebo gecontroleerde parallel groepsstudie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderhoudsbehandeling met oraal tabletten azitromycine 250/500 mg afhankelijk van het lichaamsgewicht (40 kg) of placebo drie keer per week toegediend (maandag-woensdag-vrijdag) gedurende 6 maanden.

Inschatting van belasting en risico

De proefpersoon moet gedurende 6 maanden 3x/week een placebo of azitromycine slikken. Het nemen van antibiotica kan aanleiding geven tot bijwerkingen, waarvan gastr-intestinale symptomen het meest voorkomen. Gezien het feit dat de dosis in het algemeen lager is dan de therapeutische dosis, is de verwachting dat de bijwerkingen minder zijn dan gebruikelijk. Daarnaast zijn er extra ziekenhuisbezoeken noodzakelijk. Ten opzichte van de normale controles, vinden nu in een periode van een half jaar 2 extra bezoeken plaats, duren de bezoeken 1 tot 1 3/4 uur langer, is het longfunctie onderzoek uitgebreider, wordt 1x extra gehoor- en 1x extra bloedonderzoek gedaan en moeten de patiënten de QOL vragenlijst invullen.

Het verminderen van luchtwegproblemen bij deze patiëntengroep en hiermee samenhangend behoud van longfunctie, verbetering van kwaliteit van leven en mogelijk ook het gehoor, is echter van groot belang voor deze patiëntengroep. De steeds terugkerende luchtweginfecties leiden tot progressieve beschadiging van de longen, hetgeen een grote invloed heeft op het dagelijks leven. In sommige gevallen is de mate van bronchiëctasieën zelfs dusdanig dat longtransplantatie noodzakelijk is. Uit verschillende studies bij CF is gebleken dat onderhoudsbehandeling met azitromycine veilig en effectief is. Het is derhalve aannemelijk dat de patiënten die azitromycine onderhoudsbehandeling krijgen, hier voordeel van zullen hebben. Onderhoudsbehandeling met azitromycine wordt derhalve door veel longartsen en kinderlongartsen al toegepast bij chronische respiratoire aandoeningen, waaronder deze groep patiënten, om exacerbaties en schade te voorkomen. De effectiviteit en nadelen zijn echter nooit onderzocht in PCD.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Een bevestigde diagnose PCD op basis van: typische klinische symptomen in combinatie met een afwijkend slagpatroon van de cilia vastgelegd met hoge snelheids videomicroscopie en: of een laag nasaal NO, en/of afwijkende bouw van de cilia vastgelegd met elektronenmicroscopie (niet geïsoleer binneste dineïne-armdefect) en/of een aan

onomstotelijk bewezen mutatie die PCD veroorzaakt

Leeftijd 7-40 jaar

Moet in staat zijn tabletten te slikken

Gedurende ten minste 30 dagen in de afgelopen 2 jaar antibiotica gehad in verband met luchtweginfecties

Geen behandeling met azitromycine in de periode van 1 maand voorafgaand aan de screeningsvisite (visite 1).

Geen onderhuidsbehandeling met systemische, of geïnhaleerde antibiotica

FEV1 > 40% tijdens de screeningsvisite (Visite 1)

In staat om spirometrie te doen en "Multiple Breath Washout (MBW)"

In staat om persoonlijk dan wel door de wettelijk vertegenwoordigers schriftelijk informed consent te geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Infectie met niet-tuberculeuze mycobacteriën (NTM)(aangetoond in het sputum in de periode van 6 maanden voorafgaand aan de screeningsvisite (visite 1)), *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia cepacia* of chronische infectie met *Pseudomonas aeruginosa*;

Deelname aan een andere medicatiestudie in de periode van 4 weken voorafgaand aan deze studie (visite 1).

Een voorgeschiedenis met een allergische reactie op macrolide antibiotica, pinda of een van de andere hulpstoffen van 'Azitromycine CF 250 mg' of een van de bestanddelen van de placebo.

Leverziekte met een ALAT stijging van twee of meer keer de normale bovengrens of een voorgeschiedenis met portale hypertensie.

Nierziekte met een serum creatinine > 150 µmol/l en/of een Glomerulaire Filtratatie Snelheid van < 50 ml/min;

Verlengd QT-interval, hartritmestoornissen, klinisch relevante bradycardie, ernstig hartfalen, of elektrolytenstoornissen.

Myasthenia gravis.

Behandeling met cyclosporine, coumarine-achtige orale anticoagulantia (bijvoorbeeld warfarine),

digoxine, ergotamine derivativen (bijvoorbeeld methylergometrine), nelfinavir, rifabutin en medicamenten die het QT intervalverlengen, zoals amiodarone en andere klasse *A en klasse *** antiarrhythmica, cisapride, terfenadin, antipsychotische medicamenten zoals pimozide, antidepressiva zoals citalopram and fluoroquinolones zoals moxifloxacin en levofloxacin;

Zwanger of het plan om zwanger te worden in de looptijd van de studie. Borstvoeding geven. Vrouw met potentieel om zwanger te worden die een onbetrouwbare vorm van contraceptie gebruikt.

Noodzaak tot zuurstoftoediening thuis (niet geïnccludeerd extra zuurstofsuppletie die alleen nodig is bij sporten, bergklimmen, of tijdens vliegvlagen), of kunstmatige beademing.

Een medische of psychiatrische aandoening hebbend, of sociale omstandigheden, waarbij deelname aan de studie een risico voor de proefpersoon vormt, een bias in de onderzoeksresultaten introduceert, of significant interfereert met deelname aan de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	20-02-2015
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2014
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2013-004664-58-NL
CCMO	NL48965.029.14