

Een placebo gecontroleerd dubbelblind gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van de combinatie therapie van Penicilline G / Hydrocortison in ALS patiënten (PHALS)

Gepubliceerd: 29-08-2017 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

Is penicilline G/hydrocortison een veilige en effectieve behandeling voor patiënten met ALS.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Neuromusculaire aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44566

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PHALS

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

Amyotrofe laterale sclerose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: subsidie van ALS Stichting Nederland

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ALS, Amyotrofe laterale sclerose, Hydrocortison, Penicilline G

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering van baseline tot week 48 in Amyotrofische Lateraal Sclerose

Functional Rating Scale - Revised (ALSFRS-R)

Secundaire uitkomstmaten

Veranderingen tussen de twee behandelgroepen:

- Overleving (tijd vanaf randomisatie - gedocumenteerd overlijdens datum)
- Verandering van sVC (maat voor longcapaciteit)
- Verandering van spierkracht
- Verandering in plasma creatinine waarden
- Gemiddelde duur in elk van de King's staging systems - dit is een maat waarmee de verschillende fases van de ziekte ALS wordt omschreven.
- Tijd tot aan gastrostomy
- veranderingen in EQ-5D-5L vragenlijst
- verandering in CNS-BFS - een vragenlijst die een indruk geeft over de "bulbaire" functie achteruitgang.
- SAEs en andere klinisch relevante veiligheidsbevindingen - vital signs / gewicht / etc.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er is veel aandacht ontstaan voor een mogelijke behandeling van penicilline G met hydrocortison bij ALS patienten. Er is media aandacht geweest voor deze behandeling en er zijn berichten naar buiten gebracht door onder andere patiënten verenigingen. We merken ook dat er actief reclame wordt gemaakt voor deze behandeling en zelfs gesteld wordt dat verder onderzoek niet meer noodzakelijk is omdat al bewezen is dat het effectief en veilig is.

Eerste resultaten van behandeling

De directe aanleiding om penicilline G en hydrocortison te onderzoeken bij ALS is een recente publicatie waarin 3 ALS patiënten beschreven worden die behandeld zijn met deze medicijnen door een KNO-arts. De patiënten werden behandeld voor problemen met het spreken en slikken. Alle patiënten zouden in de dagen na de behandeling een verbetering hebben bemerkt op gebied van spreken en slikken. Slikonderzoeken zouden ook verbetering hebben laten zien. Daarnaast zouden andere ALS-gerelateerde klachten stabiel zijn gebleven 12 tot 20 weken na de start van de behandeling. Een van de patiënten zou zelfs tijdelijk weer hebben kunnen lopen, nadat hij eerder rolstoel gebonden was geraakt.

Er is weinig fundamenteel wetenschappelijk onderzoek gedaan naar penicilline G en hydrocortison bij ALS. Waarom deze middelen mogelijk een gunstig effect zouden kunnen hebben is dus niet geheel duidelijk. Het is op dit moment ook niet duidelijk of deze behandeling echt effect heeft op de ziekte of dat het hier bijvoorbeeld om een (versterkt) placebo effect gaat. Dit onderzoek zal ons helpen om antwoorden te vinden op de vraag of penicilline G in combinatie met hydrocortison een veilige en effectieve behandeling is voor ALS.

Doel van het onderzoek

Is penicilline G/hydrocortison een veilige en effectieve behandeling voor patienten met ALS.

Onderzoeksopzet

Monocenter - Dubbelblind - gerandomiseerd (2:1) placebo gecontroleerd onderzoek.

10 behandelings patienten, 6 placebo patienten.

Behandeling is bovenop de standaard therapie (riluzol).

Patienten worden behandeld in een schema van 4 cycli van 21 dagen infusie. Gekeken wordt naar de mate van achteruitgang van de patient door ALS (in beide behandelgroepen)

Totale duur van het onderzoek is ongeveer 48 weken.

Patienten worden deels in het ziekenhuis (C3Oost) en deels thuis behandeld.

Onderzoeksproduct en/of interventie

infusie behandeling van 4 cycli van 21 dagen. Een cyclus ziet er als volgt uit: Groep 1 (10 patienten): iv penicilline G (1-20 Miljoen eenheden in een opbouwschema) gedurende 21 dagen iv hydrocortisone (100 mg) tijdens dag 1-14 Groep 2 (6 patienten): Placebo groep iv 0.9% NaCl infuus - gelijk aan Groep 1 (maar dan zonder de actieve bestanddelen). Patienten in beide groepen gebruiken riluzol als standaard therapie (niet onderdeel van de studiemedicatie)

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

bezoeken aan het ziekenhuis waaronder:

4x een opname van 21 dagen

2x een bezoek van max 3 uur

7x een telefonisch contact

10x bloedafname (ongeveer 5mL per keer)

4x een periode van 21 dagen achtereenvolgend waarin elke dag gedurende 8 uur een infuusbehandeling wordt gegeven.

Risico op bijwerkingen van de medicaties (penicilline en / of hydrocortison): allergische reacties op penicilline is onderdeel van anamnese. Beide medicaties bevatten bijsluiters (producten zijn op NL markt verkrijgbaar). Risico van venapunctie en infuus aan en afkoppeling.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX

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 moeten 18 jaar of ouder zijn
2. Patiënten met een klinisch waarschijnlijke of definitieve diagnose ALS, of met een diagnose op basis van lab uitslagen, volgens de World Federation of Neurology Revised El Escorial criteria (Brooks, 1994).
3. Ziekte duur sinds eerste symptomen niet langer dan 24 maanden tijdens de screening visite.
4. Patiënt met een FVC (geforceerde vitale capaciteit) gelijk aan of groter dan 80% van de voorspelde normale waarde voor geslacht, lichaamslengte en leeftijd tijdens de screening visite.
5. Patiënten moeten bulbaire symptomen hebben (gedefinieerd als klinisch evidente dysarthrie of een ≥ 1 punt verlaging op vraag 1-3 van de gereviseerde versie van de ALS functionele score schaal (ALS-FRS-R).
6. Patiënten behandeld met een stabiele dosis riluzol (100mg/dag) gedurende tenminste 30 dagen voorafgaande aan de screening visite.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten die gelijktijdig lijden aan frontotemporale dementie (FTD)
2. Patiënten die een gastrotomie hebben ondergaan
3. Patiënten met syfilis of een medische historie van syfilis
4. Patiënten bekend met een penicilline allergie of een positieve penicilline overgevoeligheid huidtest.

5. Patiënten die contra-geïndiceerd zijn voor het gebruik van penicilline (door het gebruik van methotrexaat, nierinsufficiëntie)
6. Patiënten met een medische historie van epilepsie
7. Patiënten die contra-geïndiceerd zijn voor het gebruik van hydrocortison (ongecontroleerde hypertensie of diabetes mellitus, ulcus ventriculi of ulcus duodeni, patiënten met acute infecties)
8. In het geval van vrouwen die zwanger kunnen worden, de patiënt mag niet zwanger zijn of borstvoeding geven. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve voorbehoedmiddelen gebruiken.
9. Patienten met een onderliggende infectie.
10. Patienten die momenteel worden behandeld met corticosteroiden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	21-11-2017
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Hydrocortison - poeder voor infusie
Generieke naam:	Hydrocortisone
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	natriumbenzylpenicilline - poeder voor infusie
Generieke naam:	penicilline G
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	EUCTR2017-001983-39-NL
CCMO	NL61931.041.17

Resultaten

Einddatum onderzoek: 04-04-2019

Datum resultaten gemeld: 15-07-2020

Datum eerste publicatie onderzoek

15-07-2020