

Een klinische studie om de mogelijkheid van het meten van geneesmiddelconcentraties in gecondenseerde uitademingslucht verkregen van gezonde vrijwilligers en astmapatiënten te onderzoeken en de relatie met klinische eindpunten vast te stellen

Gepubliceerd: 06-12-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doelen:- Het vaststellen of EBC kan worden gebruikt als een niet-invasieve methode om de PK van salbutamol en tobramycine te meten. - Het vaststellen of de relatie tussen longfunctie parameters en salbutamol concentraties beter beschreven...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46822

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Het meten van geneesmiddelconcentraties in gecondenseerde uitademingslucht

Aandoening

- Overige aandoening
- Bacteriële infectieziekten

Synoniemen aandoening

Astma, Reversibele bronchusobstructie

Aandoening

asthma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: Centre for Human Drug Research

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: astma, Exhaled Breath Condensate, farmacokinetiek, salbutamol

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Farmacokinetsche eindpunten (in plasma en EBC indien van toepassing):

- C_{max}: Empirische piek concentratie
- t_{max}: Empirisch tijdstip van C_{max}
- AUC_{last}: Area under the concentratie tijd curve (0 tot laatst meetbare concentratie)
- AUC_{inf}: Area under the concentration tijd curve geëxtrapoleerd naar oneindigheid
- AUC%_{ext}: Percentage van AUC (geëxtrapoleerd
- t*: halfwaardetijd
- *z: eliminatiesnelheids constante
- CL/F: 'Apparent' totale klaring van het middel
- V/F: 'Apparent' distributievolume tijdens terminale fase

- bloed/long blootstellings ratio (AUCPlasma/AUCEBC) met het gebruik van AUClast en AUCinf
- de biologische beschikbaarheid van salbutamol en tobramycine

Farmacodynamische eindpunten

Longfunctietesten (alleen bij astma patienten)

- FEV1: Forced Expiratory Volume in 1 seconde
- FVC: Forced Vital Capacity
- FEV1/FVC: Tiffeneau-Pinelli index
- PEF: Peak Expiratory Flow

Veiligheid en tolereerbaarheid

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een van de uitdagingen bij het ontwikkelen van een geneesmiddel is om de concentratie van het middel te meten op de plaats van bestemming, bijvoorbeeld de longen. Met een nieuwe niet-invasieve techniek kan gecondenseerde uitademingslucht worden verzameld (exhaled breath condensate (EBC)). EBC bevat waterdamp met vluchtige en niet-vluchtige componenten van de alveolaire linig fluid en mucus laag waarvan concentraties kunnen worden gemeten. Tot op heden is de EBC techniek vooral gebruikt om kenmerken van ziektes (bijvoorbeeld inflammatoire markers) te beoordelen. Voor zover we weten is de techniek nauwelijks gebruikt om geneesmiddelconcentraties te meten. Deze studie heeft als doel om vast te stellen of het mogelijk is met behulp van EBC farmacokinetische (PK) metingen te doen van twee bekende geneesmiddelen die zowel intraveneus (i.v.) en via inhalatie toegediend kunnen worden: salbutamol

en tobramycine.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen:

- Het vaststellen of EBC kan worden gebruikt als een niet-invasieve methode om de PK van salbutamol en tobramycine te meten.
- Het vaststellen of de relatie tussen longfunctie parameters en salbutamol concentraties beter beschreven kan worden door concentraties in EBC in vergelijking met plasma.

Secundaire doelen:

- Het vaststellen van intra- en intersubject variabiliteit van salbutamol en tobramycine concentraties in EBC na i.v.- en inhalatietoediening.
- Het vaststellen van de relatie tussen salbutamol en tobramycine concentraties in EBC en plasma na i.v.- en inhalatietoediening.
- Het vergelijken van plasma/long ratios tussen gezonde vrijwilligers en patiënten met mild tot matig astma aangaande area under the curve (0-7 uur).
- Het vergelijken van de nieuwe NuvoAir® spirometer met de standaard CHDR spirometer Spirostik® bij astmatische vrijwilligers.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek bestaat uit twee delen:

- Deel 1: Een open label, 4-way cross over studie in 12 gezonde vrijwilligers. Tijdens de onderzoeksperiodes zal salbutamol inhalatie, salbutamol i.v., tobramycine inhalatie of tobramycine i.v. worden toegediend, gevolgd door het herhaaldelijk verzamelen van gepaarde EBC en bloed afnames
- Deel 2: Een open label, 2-way cross over studie in 12 patiënten met mild tot matig stabiel astma. Tijdens de onderzoeksperiodes zal salbutamol inhalatie of salbutamol i.v. worden toegediend, gevolgd door het herhaaldelijk verzamelen van gepaarde EBC en bloed afnames en spirometrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alleen in gezonde vrijwilligers: Tobramycine: - Intraveneus: Obracin® 80 mg/2 ml. Dosering 1 mg/kg - Inhalatie: Vantobra® 170 mg toegediend met de Medix AC2000® nebuliser. All deelnemers: Salbutamol: - Intraveneus: Ventolin vloeistof voor injectie® 0.5 mg/ml; 1 ml/ampul. Dosering: 250 microgram. - Inhalatie: Ventolin Evohaler® 100 microgram/dosis toegediend met een Volumatic® voorzetkamer. Dosering: 400 microgram. Medicatietoediening wordt gevolgd door herhaaldelijke verzameling van gecondenseerde uitademingslucht (Exhaled Breath Condensate).

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

- 3-5 bezoeken aan het onderzoekscentrum met herhaaldelijk bloedafname (via iv canule), Exhaled Breath Condensate verzameling en spirometrie (alleen bij asthma patienten)
- Bijwerkingen van salbutamol iv en inhalatie (alle proefpersonen) en tobramycine iv en inhalatie (alleen gezonde vrijwilligers). Omdat eenmalige doseringen van veel gebruikte geneesmiddelen worden toegediend, wordt het risico op (ernstige) bijwerkingen laag geschat. Laboratorium bepalingen voor veiligheid zijn opgenomen in het protocol.
- Exhaled breath condensate is een niet-invasieve techniek met geen geanticipeerd risico.
- Toevlasbevinding van een abnormale (laboratorium) meting, inclusief diagnose van HIV, hepatitis B/C, ECG afwijkingen.
- Problemen samenhangend met bloedafnames en iv canules.

Voordelen:

Er worden van de behandeling met salbutamol (i.v. en inhalatie) en tobramycine (i.v. en inhalatie) geen voordelen verwacht voor de deelnemende proefpersonen. Astma patienten kunnen een (tijdelijke) verlichting van symptomen van bronchusobstructie ervaren. Bijdrage aan de uitbreiding van kennis over niet-invasieve PK metingen van medicatie voor de longen.

Contactpersonen

Publiek

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
NL

Wetenschappelijk

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
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)

Algemene inclusiecriteria voor alle proefpersonen:

- Gezonde mannen, leeftijd 18 t/m 65 jaar.
 - Niet rokers of ex-rokers (minimaal 6 maanden voor screening gestopt en <10 pakjaren.
 - Body mass index (BMI) tussen 18 en 35 kg/m².
 - In staat deel te nemen en bereid informed consent op papier te geven en bereid zich te houden aan de studie beperkingen.;
- Specifieke inclusiecriteria voor astmapatiënten:
- Voorgeschiedenis van mild tot matig astma, minimaal 6 maanden voor het screeningsbezoek gediagnosticeerd en momenteel onder controle met alleen kort werkende *2 agonisten zo nodig
 - Klinisch stabiele astma, dat wil zeggen stabiel gebruik van kort werkende *2 agonisten zo nodig
 - Post-bronchodilatoir FEV1 *70% van voorspeld.
 - Laat tijdens screening een toename in FEV1 zien van * 12 % en 200 ml binnen 30 minuten na inhalatie van 400 microgram salbutamol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Algemene inclusiecriteria voor alle proefpersonen:

- Bekende overgevoeligheid voor bestanddelen van de te gebruiken medicatie; voorgeschiedenis van anafylaxie of ernstige voedsel- of medicatieallergie.
- Behandeling met een ander geneesmiddel in onderzoeksverband in de 3 maanden voorafgaand aan screening of meer dan 4 keer per jaar.
- Voorgeschiedenis of klinische aanwijzingen voor een ziekte en/of het hebben van een chirurgische of medische aandoening die de absorptie, distributie, metabolisme en excretie van de studiemedicatie kan beïnvloeden.
- Klinische relevante voorgeschiedenis of aanwijzingen voor een cardiovasculaire ziekte (inclusief angina pectoris en ritmestoornissen), hypertensie, hyperthyreoidie, nierziekte, diabetes mellitus of glucose intolerantie.

- Klinische relevante voorgeschiedenis van een chronische of maligne ziekte (behalve basaalcelcarinoom en plaveiselcelcarcinoom van de huid).
- Klinisch significante afwijkingen bij lichamelijk onderzoek.
- Klinisch relevante afwijkingen op 12-lead ECG.
- Iedere klinisch relevante afwijking in bloed- (chemie, hematologie) of urineresultaten.
- Renale klaring (MDRD formule) <60 ml/min
- Positieve uitslag van HIV, HBV en HCV serologie tijdens screening.
- Excessieve cafeïne consumptie, gedefinieerd als >8 koppen per dag bij screening - niet in staat het cafeïne gebruik minimaal 8 uur te onderbreken voor en tijdens de testen.
- Voorgeschiedenis of klinische aanwijzingen voor alcoholisme in de 3 jaar voorafgaand aan screening (dat wil zeggen regelmatig gebruik van meer dan 21 eenheden alcohol / week).
- Positieve uitslag urine drugs of cotinine bij screening.
- Recente luchtweginfectie (in 3 weken voor screening).
- Klinisch relevant bloedverlies (inclusief bloeddonatie), of een transfusie van een bloedproduct in 12 weken voor screening.;Specifieke exclusiecriteria voor gezonde vrijwilligers:
- Een voorgeschiedenis of positieve familieanamnese voor gehoorsproblemen, klinisch significante tinnitus of vestibulaire problemen.
- Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor sulfiet of aminoglycosiden;Specifieke exclusiecriteria voor astmapatienten:
- Klinische significante bevindingen bij lichamelijk onderzoek anders dan allergie en mild tot matig astma.
- Onderhoudsbehandeling met anti-IgE (omalizumab) in de 6 maanden voor screening.
- Het gebruik van de volgende geneesmiddelen systemisch, via inhalatie of intranasaal: corticosteroiden in de 3 weken voor screening (8 weken voor systemisch gebruik), leukotrieen receptor antagonisten (LTRA), cromonen, theophyllines, lang werkende beta agonisten (LABA) in de 2 weken voor screening.
- Desensitiseringsbehandeling in het verleden.
- Ernstige exacerbatie waarvoor beoordeling en/of opname in het ziekenhuis nodig was in de afgelopen 2 jaar.

Onderzoeksoepzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-01-2018
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Obracin
Generieke naam:	Tobramycine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ventolin
Generieke naam:	Salbutamol
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2017-003177-34-NL
CCMO	NL62819.056.17