

Veiligheid en effectiviteit van Immuuntherapie bij patiënten met een uitgebreide schimmelinfectie

Gepubliceerd: 05-08-2021 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-510816-55-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het primaire doel van de studie is het evalueren van de werkzaamheid en veiligheid en rIFN- γ ; als aanvullende...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Schimmelinfectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52806

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

rIFN-Gamma 1b bij Candidemie

Aandoening

- Schimmelinfectieziekten

Synoniemen aandoening

candidemie, schimmelinfectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Horizon2020

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Candidemie, Interferon-Gamma

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van de studie is de tijd tot de eerste negatieve bloedkweek.

Secundaire uitkomstmaten

- 1. De tijd tot het succes van de behandeling (oplossing van infectie). Om dit eindpunt van het verdwijnen van de infectie te bereiken, moet aan de volgende criteria worden voldaan: microbiologische uitroeiing van Candida uit het bloed en elke andere infectieplaats; resolutie van koorts; resolutie van andere diagnostische variabelen, zoals beeldvormingsresultaten, indien van toepassing; en geen nieuwe tekenen van infectie. Het tijdstip waarop aan alle variabelen wordt voldaan, wordt gedefinieerd als de datum waarop de infectie is opgelost. De behandeling wordt als mislukt beschouwd als er nieuwe ziekteverschijnselen zijn opgetreden, als aan geen van de andere criteria voor herstel is voldaan, als de antischimmelbehandeling om welke reden dan ook wordt gewijzigd of als een patiënt zich terugtrekt uit het onderzoek voordat de infectie is verdwenen.
. Gevallen worden gescoord als verbeterd als er geen nieuwe ziekteverschijnselen aanwezig zijn en aan ten minste een van de andere criteria voor oplossing is voldaan.
- 2. Percentage patiënten met mycologische uitkomsten aan het einde van de studiebehandeling (EOST), aan het einde van de behandeling (EOT) en 2 en 4 weken na het einde van de behandeling (EOT).

- 3. Percentage patiënten met behandelingssucces aan het einde van de behandeling (EOT) en 14 en 28 dagen na het einde van de behandeling (EOT).
- 4. Algehele overleving op studiedag 28.
- 5. Aantal patiënten met tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE's). (Tijdsbestek 49 dagen)
- 6. Evaluatie van de status van de patiënt aan het einde van de rIFN- γ -behandeling inclusief orgaan (dys) functie (Sequential Organ Failure Assessment [SOFA] score) en bijwerkingen. (Tijdsbestek 14 dagen)
- 7. Voedingstoestand (lichaamsgewicht, BMI), nutritionele bloedparameters (prealbumine, totale lymfocyten, cholesterol). (Tijdsbestek 49 dagen)
- 8. Genetica en transcriptomica
- 9. Samenstelling van de darmmicrobiota en Candida-genomica en metabolomica.
- 10. Veranderingen in circulerende cytokines, biomarkers, LAP-activering, inflammasoom, immunoprofilering.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Schimmelinfecties worden vaak beschreven in de algemene bevolking. De meeste van deze infecties zijn oppervlakkig en gemakkelijk te behandelen. De incidentie van invasieve schimmelinfecties neemt echter toe als gevolg van het gebruik van invasieve medische interventies, immunosuppressieve behandelingen voor auto-immuunziekten en kanker, en de hiv-pandemie. Deze invasieve infecties gaan gepaard met een hoge morbiditeit en mortaliteit bij de algemene bevolking en bij patiënten in het ziekenhuis en op de intensive care. Ondanks de ontwikkeling van nieuwe therapeutische strategieën, blijft de last en sterfte door schimmelinfecties onaanvaardbaar hoog. Candida is een van de meest voorkomende oorzaken van deze invasieve schimmelinfecties.

Antischimmelimmunitet

Candida wordt beschouwd als een opportunistische ziekteverwekker, dus een ontoereikende verdediging van de gastheer, in plaats van de virulentie van de schimmel, wordt geassocieerd met de intensiteit van Candida-infectie. Het wordt algemeen aangenomen dat fagocytische cellen een cruciale rol spelen bij de immuniteit tegen schimmelinfecties. Dit wordt ondersteund door de hoge prevalentie van invasieve schimmelinfecties bij patiënten met neutropenie of een defect in de fagocyt NADPH-oxidase (chronische granulomateuze ziekte). Fagocyten worden geactiveerd om schimmels te doden door pro-inflammatoire cytokinen zoals interferon-gamma (IFN- γ) en interleukine 17 (IL-17) geproduceerd door Th1- en Th17-lymfocyten. Ook worden immunodeficiënties van CD4 T-lymfocyten geassocieerd met invasieve schimmelinfecties. Er zijn interventies voorgesteld om de afweer van de gastheer tegen schimmels te stimuleren, bestaande uit koloniestimulerende factoren op basis van de conclusie dat neutrofielen een centrale rol spelen in de afweer van de gastheer tegen Candida en recombinant IFN- γ , aangezien de Th1- en Th17-reacties essentieel zijn bij antischimmelimmuniteit.

Interferon-gamma

IFN- γ is een cytokine dat cruciaal is voor aangeboren en adaptieve immuniteit tegen infectie, aangezien het monocyten activeert die hun antigeenpresenterende capaciteit verhogen door opregulatie van co-stimulerende en HLA-moleculen en primes voor pro-inflammatoire cytokinereacties. Recombinant IFN- γ (rIFN- γ) als adjuvante immunotherapie is de laatste decennia bestudeerd. Er is aangetoond dat rIFN- γ macrofagen en polymorfonucleaire neutrofielen activeert tegen Candida-infectie en de schimmelbelasting vermindert bij muizen met verspreide candidiasis. In een studie met patiënten met chronische granulomateuze ziekte werd aangetoond dat het gebruik van rIFN- γ met succes beschermt tegen aspergillose. Daarom zou de staatstoediening van rIFN- γ volgens de IDSA-richtlijn kunnen worden beschouwd als een ontsnappingsmedicijn bij patiënten met ernstige of refractaire invasieve schimmelinfecties. De toevoeging van rIFN- γ aan de standaardbehandeling bij hiv-positieve patiënten met cryptokokkenmeningitis bleek veilig te zijn en vertoonde een snellere klaring van schimmels. Door de resultaten te combineren met de kennis over antifungale gastheerafweer, kan een mogelijk voordeel van rIFN- γ -immunotherapie worden gesuggereerd bij patiënten met invasieve schimmelinfecties zoals candidemie.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-510816-55-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het primaire doel van de studie is het evalueren van de werkzaamheid en veiligheid en rIFN- γ als aanvullende behandeling in combinatie met standaardtherapie voor de behandeling van patiënten met candidemie. Werkzaamheid wordt gedefinieerd als de klaring van candidemie binnen de eerste 7 dagen van de behandeling, rekening houdend met de mortaliteit.

De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- Het evalueren van nieuwe markers die kunnen worden gebruikt om patiënten te identificeren die reageren op immunotherapie met rIFN- γ .
- Om markers te identificeren die de immunologische en klinische respons van de patiënt op rIFN- γ -immunotherapie kunnen volgen.
- Mechanistische studies uitvoeren om de mechanismen die belangrijk zijn voor de afweer van de gastheer tegen candidemie en de effecten van rIFN- γ op deze mechanismen verder op te helderen.

Onderzoeksopzet

Deze studie zal een gerandomiseerde, open label, interventie, fase 2-pilotstudie zijn naar de veiligheid en werkzaamheid van rIFN- γ bij patiënten met candidemie. Alle patiënten met candidemie zullen worden gerandomiseerd tussen aanvullende rIFN- γ -immunotherapie (100 μ g subcutaan driemaal per week gedurende twee weken) als aanvulling op de standaardbehandeling met antischimmelbehandeling of alleen de standaardbehandeling volgens de richtlijnen van ESCMID / EFISG (Europa) of IDSA (VS) . We zullen het effect op de klinische uitkomst beoordelen en relevante biomarkers onderzoeken die deze immunotherapeutische benadering kunnen sturen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In deze studie zullen patiënten met gedocumenteerde candidemie die voldoen aan de inschrijvingscriteria gerandomiseerd worden in een verhouding van 1: 1 om ofwel humaan rIFN- γ als aanvulling op de standaard behandeling ofwel alleen de standaard behandeling te krijgen. rIFN- γ zal subcutaan worden toegediend in een dosis van 100 μ g / dag op dagen 0-2-4-7-9-11 (driemaal per week). Toediening van rIFN- γ moet bij alle patiënten na twaalf dagen worden stopgezet

Inschatting van belasting en risico

Veel klinische onderzoeken vormen slechts een minimaal extra risico voor de veiligheid van de proefpersoon in vergelijking met de normale klinische praktijk. Volgens de EU-verordening 536/2014 voor klinische proeven (15) zijn deze klinische proeven met weinig interventie van cruciaal belang voor het beoordelen van standaardbehandelingen en diagnoses, waardoor het gebruik van geneesmiddelen wordt geoptimaliseerd en aldus wordt bijgedragen tot een hoog niveau van de volksgezondheid. Voor dergelijke proeven zouden minder strenge regels moeten gelden, wat betreft monitoring, eisen aan de inhoud van het basisdossier en traceerbaarheid van geneesmiddelen voor onderzoek. Het gepubliceerde wetenschappelijke bewijs ter ondersteuning van de veiligheid en werkzaamheid van een geneesmiddel voor onderzoek dat niet wordt gebruikt in overeenstemming met de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen, kan bestaan **uit gegevens van hoge kwaliteit die zijn gepubliceerd in artikelen in wetenschappelijke tijdschriften, evenals nationale, regionale of

institutionele behandelingsprotocollen, evaluatie van gezondheidstechnologie. rapporten of ander passend bewijs.

We beschouwen de huidige studie als een klinische studie met lage interventie in overeenstemming met de definitie van de EU-verordening 536/2014 (15) voor klinische proeven om de volgende redenen:

- rIFN- γ als geneesmiddel voor onderzoek is geregistreerd. Ook worden het gebruik en de dosering ondersteund door de EMA. Daarom wordt het extra risico op deelname tot een minimum beperkt in vergelijking met standaardbehandeling.
- rIFN- γ -therapie wordt al lange tijd gebruikt in klinieken op het gebied van reumatologie en oncologie en heeft een bekend veiligheidsprofiel. Bovendien is rIFN- γ al goedgekeurd als profylactisch middel voor patiënten met chronische granulomateuze ziekte op basis van een gerandomiseerde studie waarin het aantal en de ernst van infecties werd verminderd door rIFN- γ -therapie (16).
- In de IDSA-richtlijn wordt gesteld dat aanvullende behandeling met rIFN- γ kan worden overwogen voor ernstige en refractaire aspergillose (9).
- Voorgesteld wordt dat rIFN- γ veilig is als behandeling voor invasieve schimmelinfecties in een populatie met een hoog risico (na allogene hematopoëtische stamceltransplantatie) (17).
- We hebben al een pilotstudie uitgevoerd die het bewijs leverde dat immuuntherapie met rIFN- γ een mogelijk voordeel kan bieden bij patiënten met schimmeldefecten (11).
- De aanvullende diagnostische en controleprocedures naast de behandeling met het onderzoeksproduct vormen niet meer dan minimale risico's en lasten. Dit is volledig in overeenstemming met de definitie van EU-verordening 536/2014 voor klinische proeven van een klinische proef met lage interventie.

Gezien de kwetsbare populatie zetten wij het risico volgens NFU richtlijnen op matig.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
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)

Mannen of niet-zwangere vrouwen (die moeten instemmen met het gebruik van barrièremethoden voor anticonceptie tijdens de onderzoeksperiode; vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten bij aanvang een negatieve urinezwangerschap- of serumtest hebben).

Proefpersonen die 18 jaar of ouder zijn.

Proefpersonen met ten minste één positieve bloedkweekisolatie van Candida-soorten uit een monster dat binnen 120 uur voorafgaand aan deelname aan het onderzoek is afgenomen.

Proefpersonen met klinisch bewijs van infectie ergens binnen 120 uur voorafgaand aan inschrijving, waaronder ten minste een van de volgende:

- Temperatuur > 37,8 °C twee keer met een tussenpoos van minimaal vier uur of één meting > 38,2 °C
- Systolische bloeddruk <90 of een > 30 mmHg afname van de systolische bloeddruk ten opzichte van de normale uitgangswaarde van de patiënt of de noodzaak van vassopressieve therapie.
- Teken van ontsteking (zwellen, warmte, erytheem, etterende drainage) van een met Candida geïnfecteerde plaats (bijv. Gewricht, huid, oog, bot, slokdarm).
- Radiologische bevindingen van invasieve candidiasis.

De proefpersoon of zijn wettelijke vertegenwoordiger moet een schriftelijk toestemmingsformulier ondertekenen.

- Indien een patiënt die in aanmerking komt voor deelname aan dit onderzoek niet in staat is om persoonlijk toestemming te geven, moet een schriftelijk toestemmingsformulier worden ondertekend door zijn of haar wettelijke

vertegenwoordiger.

- Alleen wilsonbekwame patiënten van wie kan worden verwacht dat ze weer in staat zullen zijn om toestemming te geven, zullen in dit onderzoek worden opgenomen. In dit geval wordt geïnformeerde toestemming na herstel persoonlijk met de studiedeelnemer besproken.
- De opname van wilsonbekwame proefpersonen zal alleen worden uitgevoerd onder de bovenstaande voorwaarden in een land waar een dergelijke benadering legaal is en ethisch aanvaardbaar wordt geacht.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen met een voorgeschiedenis van allergie of intolerantie voor rIFN- γ of enig ander IMP-ingrediënt of met een voorgeschiedenis van acute overgevoeligheid voor latex/rubber.

Proefpersonen met een geschiedenis van gedocumenteerde epileptische aanvallen.

Proefpersonen met ernstig leverfalen ($> 5\times$ bovengrens ASAT of ALAT of verminderde synthese van eiwitten zoals stollingsfactoren die zich manifesteren door een verlengde protrombinetijd).

Behandeling met heterologe serum eiwitten of immunologische preparaten zoals vaccins, toxines, serums en allergenen binnen drie dagen voor deelname aan de proef.

Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.

Onderwerpen die waarschijnlijk niet langer dan 24 uur zullen overleven.

Proefpersonen bij wie eerdere systemische antischimmeltherapie voor de Candida spp. infectie die wordt onderzocht.

Proefpersonen die voor de huidige episode meer dan 120 uur systemische antischimmeltherapie hebben gekregen, binnen 120 uur voorafgaand aan deelname aan het onderzoek.

Met betrekking tot wilsonbekwame proefpersonen:

- Elke patiënt die niet in staat wordt geacht persoonlijk geïnformeerde toestemming te geven vanwege een neurodegeneratieve ziekte, genetisch syndroom en/of perinatale asfyxie, komt niet in aanmerking voor opname in dit onderzoek.
- Alle wilsonbekwame proefpersonen van wie niet wordt verwacht dat ze zullen herstellen tot een punt waarop ze persoonlijk geïnformeerde toestemming kunnen geven, komen niet in aanmerking voor opname in dit onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:

2

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	30-03-2023
Aantal proefpersonen:	28
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Recombinant Interferon-Gamma 1b
Generieke naam:	Immukine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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
CTIS	CTIS2024-510816-55-00
EudraCT	EUCTR2020-003204-13-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04979052
CCMO	NL74527.091.21