

Pragmatische trial over de veiligheid en tolerabiliteit van een geoptimaliseerde dosis rifampicine bij tuberculose patiënten

Gepubliceerd: 11-04-2022 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509885-39-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het primaire doel is het beschrijven en het vergelijken van de incidentie van hepatotoxiciteit tussen een groep die de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Mycobacterium-infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53704

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Pragmatische geoptimaliseerde rifampicine trial

Aandoening

- Mycobacterium-infectieziekten

Synoniemen aandoening

tuberculose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: pragmatisch, Rifampicine, tuberculose, veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de incidentie van hepatotoxiciteit, die vergeleken zal worden tussen de twee groepen aan het einde van 6 maanden behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten zijn:

- De proportie van ongewenste voorvallen in totaal en beoordeeld op basis van ernst, bepaald gerelateerd te zijn of waarschijnlijk gerelateerd te zijn aan rifampicine tijdens 6 maanden behandeling. Dit zal vergeleken worden tussen de 2 groepen.
- De uiteindelijke behandelingsuitkomst aan het einde van de behandeling volgens de WHO definitie van genezing in de experimentele groep ten opzichte van de controle groep.
- De snelheid van kweekomslag in de experimentele groep ten opzichte van de controle groep.
- De 'steady state' plasma farmacokinetiek in de experimentele groep ten opzichte van de controle groep.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Elk jaar worden ongeveer 10 miljoen mensen ziek door tuberculose en in 2020 zijn 1.3 miljoen mensen overleden door TB. Dit is de tweede meest dodelijke

infectieziekte (na covid-19) in de wereld, hoewel behandeling goedkoop is en genezingspercentages hoog zijn. Behandeling voor normaal gevoelige TB bestaat uit 2 maanden intensieve behandeling met isoniazide, rifampicine, ethambutol en pyrazinamide, en daarna een continuatiefase van 4 maanden met isoniazide en rifampicine volgens de richtlijnen. De huidige behandeling voor normaalgevoelige TB duurt minimaal 6 maanden, wat erg lang is. Het kan leiden tot bijwerkingen, die de therapietrouw kunnen verlagen. De huidige TB behandeling is suboptimaal, het leidt tot gunstige uitkomsten in alleen 80% van de patiënten.

Resistentie tegen de belangrijke eerstelijnsmiddelen rifampicine en isoniazide is aan het toenemen. Het doel van de WHO "End TB Strategy" is het beëindigen van de globale TB pandemie in 2035. Dit ambitieuze doel is afhankelijk van het succes op verschillende gebieden, voor het jaar 2025: vaccins, nieuwe medicijnen en het optimaliseren van de standaard medicijnen en diagnostische testen. Rifampicine, een middel met een welbekende veiligheidsprofiel en waarover data bekend zijn over werkzaamheid, wordt tegenwoordig sub-optimaal gedoseerd. De huidige dosis is geselecteerd toen het middel geïntroduceerd werd in 1970 door financiële redenen, angst voor toxiciteit en omdat de serum concentraties boven de MIC waren.

Er is aanzienlijk toenemend bewijs dat hogere doses van rifampicine meer optimaal zijn wat betreft werkzaamheid, het voorkomen van resistentie en ze worden beter getolereerd dan verwacht. De simpele interventie om de dosis te verhogen en het induceren van een betere uitkomst, minder resistentie selectie en een kortere behandeling kan een grote impact hebben, wat kan bijdragen aan de WHO "End TB strategy".

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509885-39-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het primaire doel is het beschrijven en het vergelijken van de incidentie van hepatotoxiciteit tussen een groep die de standaardbehandeling krijgt en de groep waarin 1800 mg rifampicine wordt gegeven bij patiënten met rifampicine gevoelige TB. We hebben hypothesen geïdentificeerd voor non-inferioriteit. De nulhypothese is dat de experimentele groep (geoptimaliseerde/hoge dosis rifampicine) meer hepatotoxiciteit laat zien dan de controle groep (standaardbehandeling). De alternatieve hypothese is dat er geen verschil is in hepatotoxiciteit tussen de controle groep (standaardbehandeling) en de experimentele groep (geoptimaliseerde/hoge dosis rifampicine). De experimentele groep is niet inferieur aan de controle groep.

Onderzoeksopzet

De secundaire doelen zijn:

- Het vergelijken van alle ongewenste voorvallen in de experimentele groep ten opzichte van de controle groep.
- Het vergelijken van de uiteindelijke behandelingsuitkomst aan het einde van de behandeling volgens de WHO definitie van genezing in de experimentele groep ten opzichte van de controle groep.
- Het vergelijken van de snelheid van kweekomslag in de experimentele groep ten opzichte van de controle groep.
- Het beschrijven en het vergelijken van de 'steady state' plasma farmacokinetiek in de experimentele groep ten opzichte van de controle groep. Dit zal uitgevoerd worden afhankelijk van de beschikbaarheid van farmacologische analyses.

Onderzoeksproduct en/of interventie

We zullen de standaardbehandeling vergelijken met de behandeling met een geoptimaliseerde dosis rifampicine: - Experimentele arm met dagelijks 1800 mg rifampicine voor 6 maanden - Controle arm met de dagelijkse standaardbehandeling voor 6 maanden

Inschatting van belasting en risico

Dit is een pragmatische trial, die zoveel mogelijk wordt uitgevoerd binnen de routinezorg, we verwachten daarom dat de deelnemers weinig extra last zullen ondervinden. De geplande studiebezoeken (week 1, week 2, week 4, week 6, week 8, week 10, week 12, week 14, week 16, week 18, week 20, week 22 en week 24) zijn aangepast aan de routinezorg. Lab bepalingen, waaronder bloedmonsters, moeten 4 keer tijdens de studieperiode bepaald worden.

De MAMS studie van onze groep liet zien dat een rifampicine dosis van 35 mg/kg per dag veilig was voor een duur van 12 weken. Hogere doses tot 40 mg rifampicine/kg werden goed getolereerd voor een duur van 7 dagen met monotherapie en 7 dagen met combinatie therapie in de PanACEA HIGHRIF1 studie. Een hoge dosis van rifampicine was veilig en werd goed getolereerd in patiënten met ernstige ziekte en/of lage rifampicine plasma concentratie in het begin. Patiënten kregen geen flu like-syndroom in geen van onze hoge dosis rifampicine studies en er was ook geen hogere incidentie hepatotoxiciteit in onze studie met pulmonale TB patiënten met hogere doses rifampicine tot 35 mg/kg.

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)

De patiënt heeft een diagnose van pulmonale tuberculose volgens de lokale diagnostische criteria.

De patient is 18 jaar of ouder op het moment van het verkrijgen van toestemming.
Geen bekende allergische reacties of toxiciteit voor rifampicine in het verleden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

De patiënt is geïnfecteerd met een resistente rifampicine variant van M. tuberculosis.

De patiënt heeft TB meningitis.

De patiënt ligt in coma.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	15-01-2024
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2022
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-05-2023
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	CTIS2023-509885-39-00
EudraCT	EUCTR2022-000632-27-NL
CCMO	NL80680.091.22