

Farmacokinetische studie naar minocycline in patiënten met niet-tuberculeuze mycobacteriele ziekte

Gepubliceerd: 07-04-2021 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Het primaire doel van het onderzoek is om de farmacokinetiek van minocycline te beschrijven na een vijfdaagse kuur in patiënten met NTM ziekte. Het secundaire doel is om het effect van rifampicine op de farmacokinetiek van een vijfdaagse kuur...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54666

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MINO-PK

Aandoening

- Mycobacterium-infectieziekten

Synoniemen aandoening

infectie door een niet-tuberculeuze mycobacterie, NTM ziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: STIMAG subsidie 2022

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Farmacokinetiek, M. avium complex, Minocycline, Niet-tuberculeuze mycobacterien.

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Totale blootstelling (oppervlakte onder de concentratie versus tijd curve van $t=0$ tot 24 uur; AUC₀₋₂₄), na een vijfdaagse kuur minocycline, piek serum concentraties (C_{max}) en de dalspiegel (C_{dal}) van minocycline voor en na de start van rifampicine.

Secundaire uitkomstmaten

Farmacokinetische parameters van rifampicine.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

NTM infecties komen steeds vaker voor in Nederland, met name onder patiënten met onderliggende (long)aandoeningen. De huidige behandeling van NTM infecties is uitdagend, want er zijn veel bijwerkingen en lage curatiekansen (50-70%) na een behandeling van 6-18 maanden. De huidige geadviseerde behandeling van NTM infecties veroorzaakt door M. avium complex, M. xenopi, M. kansasii en M. malmoense is een combinatie van rifampicine, ethambutol, isoniazide, een macrolide en/of amikacine. Recent hebben we door onderzoek in een hollow fiber model kunnen aantonen dat minocycline werkt tegen M. avium complex bacteriën. Echter is er nog geen farmacokinetische data van minocycline voor patiënten met longziekten veroorzaakt door M. avium complex bacteriën of overige NTM infecties. Verder is de invloed van rifampicine, welke belangrijk is bij behandeling van M. avium en metabolische enzymen induceert, op de blootstelling aan minocycline nog niet onderzocht. De farmacokinetische data van minocycline in patiënten met MAC longziekte met en zonder gelijktijdig gebruik van rifampicine is essentieel voor het bepalen van de juiste minocycline dosering.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het onderzoek is om de farmacokinetiek van minocycline te

beschrijven na een vijfdaagse kuur in patiënten met NTM ziekte.

Het secundaire doel is om het effect van rifampicine op de farmacokinetiek van een vijfdaagse kuur minocycline te evalueren in patiënten met NTM ziekte.

Onderzoeksopzet

Het is een open label, one-arm, two period, fixed order farmacokinetische studie in patiënten met NTM ziekte. De patiënten krijgen tweemaal een vijfdaagse kuur 200 mg minocycline toegediend: voor en na de start van rifampicine. De overige NTM behandeling (een macrolide, ethambutol, isoniazide, eventueel aangevuld met clofazimine en amikacine) start voorafgaand aan of gelijktijdig met de eerste minocycline kuur i.h.k.v. reguliere zorg.

Op dag 5 van beide kuren wordt op $t=0, 1, 2, 3, 4, 6, 8$ en 24 uur na inname van minocycline bloed afgenomen voor minocycline plasma concentratie metingen. Voorafgaand aan de inname op dag 5 moet patiënt nuchter zijn (minimaal 8 uur voor inname en 4 uur na inname).

Tijdens de tweede dag met plasma concentratie metingen, wordt eveneens de plasma concentratie van rifampicine gemeten op $t = 2, 4$ en 6 uur.

Op beide afname dagen wordt tevens bloed afgenomen voor veiligheidscontrole (lever en nierfunctie).

De farmacokinetische parameters van een vijfdaagse kuur minocycline voor en na toediening van rifampicine wordt bepaald aan de hand van een niet-compartmentele farmacokinetische data analyse.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten krijgen twee maal een vijfdaagse orale kuur minocycline 200 mg toegedien

Inschatting van belasting en risico

Omdat het twee vijfdaagse kuren minocycline betreft, is het potentiële risico van deze studie klein. Risico's omvatten:

- 1) de bijwerkingen van minocycline: angio oedeem, huiduitslag, netelroos in 0.1-1% en in zeldzame gevallen koorts, eosinofilie, neutropenie en thrombocytopenie. Een typisch effect is fotosensitiviteit voor zonlicht na inname van minocycline. Patiënten worden van te voren geïnformeerd over deze bijwerkingen. Verder worden ze gemonitord op bijwerkingen en kunnen ze op ieder moment een arts bereiken.
- 2) het uitstellen van de rifampicine behandeling voor 5 dagen. Dit is risico is aanvaardbaar aangezien het een chronische infectie betreft met een gemiddelde behandelduur van 18 maanden. In verhouding wordt er dus weinig tijd verloren.
- 3) De frequente bloedafnames in het kader van de minocycline bloedspiegels kunnen tevens als belasting worden gezien. Om deze reden worden zoveel mogelijk afnames middels een perifeer infuus afgenomen.

4) De extra tijdsbelasting

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)

- ATS/ERS/IDSA diagnostische criteria voor NTM ziekte
- Indicatie voor behandeling met een rifampicine-houdende behandelingschema (op basis van de ATS/ERS/IDSA richtlijn)

- Leeftijd 18 of ouder
- Ondertekend informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Een relevante medische geschiedenis of huidige aandoening die de absorptie, distributie, metabolisme of uitscheiding van het geneesmiddel zou kunnen verstoren (zoals chronische gastro-intestinale aandoeningen, nier- of leverziekte).
- Gediagnosticeerd met cystic fibrosis (omdat dit de farmacokinetiek van geneesmiddelen kan beïnvloeden)
- Zwanger of borstvoeding (contra-indicaties voor minocycline) of ontoereikende anticonceptiemaatregelen (gezien de toediening van rifampicine welke een interactie hebben met orale anticonceptiva).
- Gebruik van geneesmiddelen die een relevante geneesmiddelinteractie veroorzaken met minocycline per beoordeling van de onderzoekers. Voorbeelden zijn: orale magnesium-, bismut-, aluminium-, calcium-, zink- of ijzerbevattende formuleringen, antacidumgeneesmiddelen en geneesmiddelen naast rifampicine die metabole enzymen sterk induceren (barbituraten, carbamazepine en fenytoïne).
- ALAT > 3 maal de bovengrens van normaal (normaal <45 U/l).
- ASAT > 3 keer de bovengrens van normaal (normaal <35 U/l).
- Een abnormaal serumcreatininegehalte (gedefinieerd als een niveau dat hoger is dan de bovengrens van normaal, d.w.z. > 110 $\mu\text{mol} / \text{l}$).
- Actief alcoholmisbruik.
- Overgevoeligheid voor minocycline of voor andere tetracycline-antibiotica.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	23-06-2023
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Minocycline
Generieke naam:	Minocycline
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-04-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-02-2024
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
EudraCT	EUCTR2019-000938-20-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05861258
CCMO	NL69313.091.19