

Een fase I-onderzoek naar de lokale verdraagbaarheid en de farmacokinetiek van isoniazide (INH)-inhalatie door middel van verneveling bij patiënten met tuberculose

Gepubliceerd: 24-01-2024 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-517793-25-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het primaire doel van deze studie is om de lokale verdraagzaamheid van INH toegediend via verneveling te onderzoeken in oplopende...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56472

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

INHalation-01

Aandoening

- Mycobacterium-infectieziekten

Synoniemen aandoening

Tuberculose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Rijksuniversiteit Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: farmacokinetiek, inhalatie, isoniazide, tuberculose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Voor het bepalen van lokale verdraagzaamheid zal spirometrie verricht worden en zullen bijwerkingen worden vastgelegd.

Secundaire uitkomstmaten

De volgende farmacokinetische parameters worden bepaald: AUC₀₋₂₄ (area under the concentration-time curve 0-24 h post-toediening), C_{max} (maximum serum concentratie), T_{max} (tijd tot maximum serum concentratie).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het is essentieel om transmissie van TB te verminderen, om de wereldwijde tuberculose (TB) crisis een halt toe te roepen, en in het bijzonder de voortdurende dreiging van drug-resistente TB (DR-TB). Dit zou kunnen worden gedaan door de periode dat patiënten met longtuberculose levende bacillen uitscheiden, en dus besmettelijk zijn voor anderen, te verkorten door snel een effectieve behandeling te starten. Pulmonale toediening van anti-TB medicijnen zou een belangrijke rol kunnen spelen, aangezien het hogere lokale concentraties in de long en lagere systemische concentraties oplevert in vergelijking met systemische (orale of parenterale) toediening. Isoniazide (INH) heeft een zeer hoge bacteriedodende werking en is een van de meest effectieve geneesmiddelen bij de behandeling van tuberculose. Hoewel het optreden van mutaties die leiden tot resistentie tegen INH bij systemische concentraties het gebruik van dit geneesmiddel belemmert, kan INH nog steeds effectief zijn wanneer het wordt toegediend in een hoge concentratie op de plaats van infectie. Dit kan niet eenvoudig worden bereikt door orale dosering

vanwege het daarmee gepaard gaande risico op systemische toxiciteit. Pulmonale toediening van INH kan echter een oplossing zijn. Het concept van inhaleerbare antimicrobiële stoffen is niet nieuw; het is bijvoorbeeld een bewezen therapie voor de behandeling van *Pseudomonas aeruginosa*-infectie bij patiënten met cystische fibrose. INH is eerder door middel van inhalatie gebruikt bij patiënten met tbc, maar alleen tot een dosis van 200 mg/dag. In dit protocol zullen we een lokale verdraagbaarheid en farmacokinetische studie uitvoeren met hogere doses INH toegediend middels verneveling bij patiënten met tuberculose. Onze hypothese is dat doses tot 1200 mg INH veilig kunnen worden geïnhaleerd. In toekomstige studies willen we aantonen dat hoge intrapulmonale concentraties INH de initiële reductie van de bacteriële load versterken bij zowel normaal gevoelige TB (DS-TB) als DR-TB. Indien bewezen, kan deze nieuwe op inhalatie gebaseerde aanpak leiden tot een enorme afname van de verdere verspreiding van (DR)-TB.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-517793-25-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het primaire doel van deze studie is om de lokale verdraagzaamheid van INH toegediend via verneveling te onderzoeken in oplopende doseringen. Het secundaire doel is om de systemische farmacokinetiek van INH toegediend per inhalatie te vergelijken met intraveneus toegediend INH.

Onderzoeksopzet

multicenter, enkelvoudig oplopende dosering tolerabiliteits onderzoek
Deelnemers krijgen e*en intraveneuze dosis van 300 mg INH en drie geïnhaleerde doses INH toegediend met behulp van een e-Flow vernevelaar in oplopende dosering (200 mg, 600 mg en 1200 mg) met ten minste 48 uur tussen de doses en maximaal 7 dagen. Voor elke INH-toediening wordt een perifeer infuus ingebracht en voor en na elke toediening worden serummonsters verzameld voor farmacokinetische analyse (6 na IV-toediening en 12 na elke inhalatietoediening). Om de lokale verdraagbaarheid te onderzoeken, zullen longfunctietesten worden uitgevoerd voor en tweemaal na inhalatie van INH en zal het optreden van bijwerkingen worden gescand. Na elke inhalatiedosis zal het onderzoeksteam beslissen over escalatie naar de volgende dosisstap, waarbij een daling van het geforceerde expiratoire volume in de eerste seconde (FEV1) van >15% als kritiek wordt beschouwd en alle gerapporteerde bijwerkingen zullen worden geëvalueerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle deelnemers krijgen in volgorde e>en intraveneuze dosis van 300 mg INH en drie geïnhaleerde doses INH toegediend met behulp van een e-Flow vernevelaar in oplopende

dosering (200 mg, 600 mg en 1200 mg).

Inschatting van belasting en risico

Patiënten met DS-TB krijgen INH als onderdeel van de gebruikelijke zorg en dit wordt tijdens de onderzoeksperiode tijdelijk vervangen door levofloxacin om de interventie niet te verstoren (dit geldt niet voor andere vormen van TB). Van INH-resistente TB (Hr-TB) is bekend dat deze vervanging geen invloed heeft op de effectiviteit van de behandeling of de duur ervan. Voor en na de start van levofloxacin zal een elektrocardiogram worden gemaakt vanwege het mogelijke risico op Qtc-verlenging.

Er is geen voordeel verbonden aan deelname aan het onderzoek. Deelname aan het onderzoek kost extra tijd en de metingen zoals spirometrie en het afnemen van bloedmonsters kunnen enige overlast geven. Deelnemers kunnen ook nadelige effecten ervaren van isoniazide-inhalaties of de levofloxacin-tabletten. Vaak voorkomende bijwerkingen die zijn gemeld bij toediening van antibiotica via verneveling zijn piepende ademhaling, hemoptoe en dyspneu.

Contactpersonen

Publiek

Rijksuniversiteit Groningen

Antonius Deusinglaan 1
Groningen 9713 AV
NL

Wetenschappelijk

Rijksuniversiteit Groningen

Antonius Deusinglaan 1
Groningen 9713 AV
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)

- 18 jaar of ouder
- diagnose tuberculose met bekende gevoeligheid op basis van kweek of moleculaire testen
- klinisch stabiel of verbeterend gedurende 2 weken op effectieve TB behandeling
- verkregen gestekend informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patie*nten die zwanger zijn of borstvoeding geven
- Voorgeschiedenis van bijwerkingen bij eerder of huidig INH-gebruik
- FEV1 < 30% voorspeld
- Gelijktijdig gebruik van corticosteroï*den in verschillende doseringen (een stabiele dosering een week voor deelname en tijdens het onderzoek is toegestaan).
- Gelijktijdig gebruik van aluminiumbevattende geneesmiddelen (b.v. antacida)
- Gelijktijdig gebruik van carbamazepine, fenytoi*ne of theofylline
- Bovendien zal een potentie*le proefpersoon met DS-TBC (die tijdens de studie tijdelijk moet switchen van INH per os naar levofloxacin per os) die aan een van de volgende criteria voldoet, worden uitgesloten van deelname aan dit onderzoek:
 - Voorgeschiedenis van epilepsie
 - Voorgeschiedenis van bijwerkingen bij eerder gebruik van levofloxacin of ander fluorochinolone
 - Risico op QTc-verlenging (verlengd QTc-interval (>450 msec), lang-QT-syndroom (LQTS) of gelijktijdig gebruik van QTc-verlengende geneesmiddelen met hoog risico (amiodaron, erytromycine (dagelijkse dosis > 1000 mg) of sotalol)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding:

Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-10-2023
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Isoniazide
Generieke naam:	Isoniazide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Isoniazide
Generieke naam:	Isoniazide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2024
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2024
Soort:	Eerste indiening
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
CTIS	CTIS2024-517793-25-00
EudraCT	EUCTR2022-004144-10-NL
CCMO	NL83502.056.22