

ACCESS: Een gecontroleerde vergelijking van Eritoran Tetranatrium en placebo bij patiënten met ernstige sepsis

Gepubliceerd: 16-08-2006 Laatst bijgewerkt: 13-05-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is aantonen dat behandeling van patiënten met ernstige sepsis met eritoran tetranatrium leidt tot een vermindering van de mortaliteit in 28 dagen ten gevolge van alle mogelijke oorzaken. De secundaire...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Nevenaspecten van infecties
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON31790

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ACCESS

Aandoening

- Nevenaspecten van infecties

Synoniemen aandoening

Ernstige bloedvergiftiging, Ernstige sepsis, Septische shock

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eisai

Overige ondersteuning: Eisai

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ernstige Bloedvergiftiging, Ernstige Sepsis, Septische shock

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire doelstelling van dit onderzoek is aantonen dat behandeling van patiënten met ernstige sepsis met eritoran tetranatrium leidt tot een vermindering van de mortaliteit in 28 dagen door alle oorzaken

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelstellingen zijn de bevestiging van het veiligheidsprofiel van eritoran en het aantonen van de voordelen van behandeling met eritoran op de lange termijn (vermindering van de mortaliteit in 12 maanden) en het vaststellen van het PK profiel van eritoran in de onderzoekspopulatie.

Verkennde doelstellingen zijn het aantonen van het effect van behandeling met eritoran op de verpleegduur op de intensive care en de totale opnameduur, op de duur van dialyse, mechanische beademing of het gebruik van vasopressoren binnen 28 dagen, op de respons van een inflammatoire marker (cytokine), SOFA-scores, mortaliteit in 3 en 6 maanden, volgende infecties, de farmaco-economische aspecten en de QoL-scores (kwaliteit van leven). Ook de effectiviteit van de initiële antibiotische behandeling wordt onderzocht en de veiligheid en effectiviteit worden mogelijk door middel van een PK/PD analyse onderzocht.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hypothese: De intraveneuze toediening van Eritoran Tetranatrium, tot een totaal dosis van 105 mg, aan patienten met ernstige sepsis over een periode van maximaal 6 dagen zal leiden tot een vermindering van de algehele mortaliteit gevolgd over een periode van 28 dagen na de eerste toediening.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is aantonen dat behandeling van patiënten met ernstige sepsis met eritoran tetranatrium leidt tot een vermindering van de mortaliteit in 28 dagen ten gevolge van alle mogelijke oorzaken.

De secundaire doelstellingen zijn de bevestiging van het veiligheidsprofiel van eritoran en het aantonen van de voordelen van behandeling met eritoran op de lange termijn (vermindering van de mortaliteit in 12 maanden) en het vaststellen van het PK profiel van eritoran in de onderzoekspopulatie. Verkennende doelstellingen zijn het aantonen van het effect van behandeling met eritoran op de verpleegduur op de intensive care en de totale opnameduur, op de duur van dialyse, mechanische beademing of het gebruik van vasopressoren binnen 28 dagen, op de respons van een inflammatoire marker (cytokine), SOFA-scores, mortaliteit in 3 en 6 maanden, volgende infecties, de farmaco-economische aspecten en de QoL-scores (kwaliteit van leven). Ook de effectiviteit van de initiële antibiotische behandeling wordt onderzocht en de veiligheid en effectiviteit worden mogelijk door middel van een PK/PD analyse onderzocht.

Onderzoeksopzet

IC-patiënten of patiënten die zullen worden overgeplaatst naar de IC-afdeling en die een ernstige vroege sepsis hebben, worden gescreend. Ook worden de baselinebepalingen gedaan. Na randomisering krijgen zij maximaal 6 dagen lang onderzoeksmedicatie. De patiënten worden 28 dagen lang of tot aan hun ontslag uit het ziekenhuis * afhankelijk van hetgeen zich het eerste voordoet * gecontroleerd op orgaanfalen. In die periode worden op vastgestelde tijdstippen de volgende parameters vastgelegd: veiligheid, kwaliteit van leven en farmaco-economische aspecten. De patiënten kunnen uit de IC-afdeling of het ziekenhuis worden ontslagen als hun toestand dat toestaat. De primaire uitkomst op het gebied van werkzaamheid wordt gebaseerd op de mortaliteitsstatus op dag 28. Een verlengde follow-up voor de mortaliteit op lange termijn wordt apart vastgelegd.

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde studie. Patiënten worden naar, ofwel eritoran of placebo gerandomiseerd in een 2:1 ratio.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Eritoran (E5564) per intraveneus infuus, totale dosis 105 mg, toegediend in de volgende fasen: een 28,0-mg oplaaddosis (7,0 mg/uur x 4 uur), gevolgd door een tweede 14,0-mg oplaaddosis (7,0 mg/uur x 2 uur) na 12 uur en negen 7,0-mg onderhoudsdoses (3,5 mg/uur x 2 uur) iedere 12 uur daarna. De placebo wordt volgens hetzelfde schema toegediend.

Inschatting van belasting en risico

De risico's voor de patient zijn, naast mogelijke bijwerkingen en ongewenste effecten van de studie medicatie, het risico van het aanbrengen van een infuus en van de bloedafnames.

Contactpersonen

Publiek

Eisai

3 Shortlands
London W6 8EE
United Kingdom

Wetenschappelijk

Eisai

3 Shortlands
London W6 8EE
United Kingdom

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)

1. Leeftijd * 18 jaar; geen bovenste leeftijdsgrens.; 2. Bevestigde ernstige *early-onset* sepsis, als volgt gedefinieerd:

a. Objectieve symptomen van infectie, zeer waarschijnlijk veroorzaakt door een bacterie of een schimmel. Voorbeelden van objectieve symptomen zijn onder andere klinische bevindingen (zoals cellulitis of abces), kweken, gramkleuringen, röntgenfoto's en chirurgische pathologiepreparaten. Een positieve kweek is geen vereiste voor deelname aan het onderzoek.

b. Aanwezigheid van ten minste drie van de vier hieronder genoemde SIRS-criteria. Deze criteria moeten zijn opgetreden binnen 12 uur voor en 4 uur na het begin van de kwalificerende orgaandisfunctie.

* Lichaamstemperatuur (centraal, urine, esophagaal of rectaal) * 36°C of (bij voorkeur) lichaamstemperatuur (oraal of tympanisch) * 38°C . Niet-kern temperaturen worden niet gecorrigeerd (aangepast per amendement 01).

* Hartslag * 90 slagen per minuut (patiënten bij wie het niet mogelijk is om te beoordelen of de tachycardie wordt veroorzaakt door de sepsis of door een andere aandoening die de hartslag kan versnellen en patiënten die behandeld worden met geneesmiddelen die tachycardie voorkomen, moeten voldoen aan 2 van de resterende 3 SIRS-criteria).

* Ademhalingsfrequentie > 20 per minuut of een $\text{PaCO}_2 < 32$ mm Hg, of mechanische ventilatie.

* Leukocyten * 12.000 cellen/ μl , * 4000 cellen/ μl , of $> 10\%$ staafkernige leukocyten.; 3. Ten minste een van de volgende orgaandisfuncties:

a. Acute Lung Injury (ALI)/Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS):

* Het acute begin van alle vier criteria hieronder moet binnen een periode van 24 uur plaatsvinden en de tijd van de orgaandisfunctie is gedefinieerd als het tijdstip waarop het laatste (vierde) criterium optrad:

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ * 300 (< 200 bij patiënten met pneumonie). Bij een geografische hoogte > 1000 m geldt $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ * $300 \times (\text{PB}/760)$.

- Bilaterale infiltraten op een frontale X-thorax, consistent met longoedeem. De infiltraten kunnen vlekkelig, diffuus, homogeen of asymmetrisch zijn.

- Noodzaak voor positieve drukventilatie via een endotracheale tube of tracheostomie.

- Geen klinische aanwijzingen voor hypertensie in het linker atrium.

* Geen anamnese van ernstige chronische longziekte:

- FEV1 minder dan 20 ml/kg lichaamsgewicht (bijv. 1,4 liter bij 70 kg), of

- FEV1/VC minder dan 50% voorspeld, of

- Chronische hypercapnie (PaCO_2 hoger dan 45 mm Hg) en/of chronische hypoxemie ($\text{PaO}_2 < 55$ mm Hg) op $\text{FiO}_2 = 0,21$, of

- Röntgenologische aanwijzingen voor chronische overinflatie of chronische interstitiële infiltratie, of

- Ziekenhuisopname in de laatste 6 maanden voor respiratoir falen ($\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mm Hg}$ of $\text{PaO}_2 < 55 \text{ mm Hg}$ of O_2 -saturatie $< 88\%$ op $\text{FiO}_2 = 0,21$), of
- Chronische restrictieve, obstructieve, neuromusculaire vaatziekte van de longen of de borstwand die leidt tot ernstige vermindering van het inspanningsvermogen (de patiënt kan geen trap lopen of de normale huishoudelijke taken niet uitvoeren), secundaire polycytemie, ernstige pulmonale hypertensie (gemiddeld $> 40 \text{ mmHg}$) of afhankelijkheid van beademing.
- b. Thrombopenie:
 - * Acute daling van het aantal bloedplaatjes < 100.000 of een vermindering van 50% of meer ten opzichte van het laatst bekende niveau, zonder voorgeschiedenis van trombopenie en zonder andere aanwijsbare oorzaak dan infectie.
- c.
 - * Verhoogd melkzuur: (aangepast per amendement 01)
 - * Onverklaarde metabole acidose ($\text{pH} < 7.30$ of een base deficientie $> 5.0 \text{ mmol/L}$) in combinatie met een plasma lactaat level $> 2.2 \text{ mmol/L}$ (19.8 mg/dL)
 - * Patienten die parenteraal vocht met lactaat toegediend hebben gekregen zijn niet geschikt voor inclusie onder dit criterium.
- d. shock:
 - * Acute bloeddrukdaling tot $< 90 \text{ mm Hg}$ of een gemiddelde arteriële druk $< 65 \text{ mm Hg}$. De bloeddruk reageert slecht op ten minste 1 uur agressieve vochttoediening (met een crystalloïd of colloïd) en vasopressoren zijn nodig om de gemiddelde arteriële druk te handhaven op $> 65 \text{ mm Hg}$.
 - * Mechanisch beademde patiënten moeten een door sepsis veroorzaakte hypotensie hebben voordat mechanische beademing wordt toegepast of ten minste 60 minuten lang hypotensie hebben na intubatie om te voldoen aan de criteria voor deelname aan het onderzoek op basis van shock.
- e.
 - * Acute nierinsufficiëntie:
 - * Urinevolume $< 0,5 \text{ ml/kg/hr}$ gedurende ten minste 2 uur, ondanks toediening van ten minste 500 ml crystalloïd of 200 ml colloïd over 30 minuten.
- 4. Een redelijke waarschijnlijkheid dat toediening van de onderzoeksmedicatie binnen 12 uur na het vastleggen van de orgaandisfunctie kan worden gestart.
- 5. Baseline APACHE II-score tussen 21 en 37, inclusief.
- 6. De patiënt moet volledig achter de behandeling staan. Als zijn/haar familie geen toestemming geeft voor agressieve behandeling of heeft gevraagd of de patiënt kan worden geclassificeerd als *niet reanimeren* of *niet behandelen*, wordt de patiënt uitgesloten van deelname. Als de familie instemt met alle reanimatiemaatregelen behalve thoraxcompressie, kan de patiënt worden opgenomen in het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Zwangerschap of borstvoeding.
2. Extensieve ($> 20\%$ lichaamsoppervlak) derdegraads brandwonden in de laatste 7 dagen.
3. Patiënten die stervende zijn door de sepsis of de onderliggende aandoening.
4. Patiënten met een verwachte overleving van minder dan 2 maanden door een

preëxistente, onbehandelbare aandoening of patiënten in een chronische vegetatieve staat.

5. Patiënten die momenteel behandeld worden met immunosuppressiva.

Raadpleeg Appendix 9 voor een lijst met gexcludeerde therapieën. Toekomstige wijzigingen in deze lijst zullen in de vorm van memo's aan de studie sites bekend worden gemaakt. Voor niet genoemde middelen, moeten patiënten deze therapie gestopt zijn over een tijdsspanne die lang genoeg is om de immuunfunctie te herstellen. (revised per amendment 02)

6. Patiënten met $< 1000/\text{mm}^3$ granulocyten, tenzij het vermoeden bestaat dat de afname wordt veroorzaakt door sepsis.

7. Patiënten die in de 4 weken voorafgaand aan de screening voor het onderzoek cardiopulmonale reanimatie nodig hebben gehad.

8. HIV-positieve patiënten met een laatst bekende $\text{CD4} \times 50/\text{mm}^3$ of een eindstadiumproces zoals systemische infectie met *M. avium* of progressieve multifocale leuko-encefalopathie.

9. Patiënten met ernstige leverstoornissen (Child-Pugh klasse C), portale hypertensie of oesofagusvarices.

10. Patiënten met ernstig congestief hartfalen (zoals NYHA klasse IV, ejectiefractie $< 35\%$).

11. Gewicht > 150 kg bij opname.

12. Een van de volgende (aangepast met amendement 01):

- * Voortdurende of geplande high-flux continue hemofiltratie of hemodiafiltratie voor de indicatie sepsis in afwezigheid van nierschade.

NB. Continue hemofiltratie of hemodiafiltratie dmv ultracentrifugatie volumes $\times 35$ mL/kg/hr voor niervervangende therapie en hemodialyse zijn toegestaan.

- * Voortdurend of gepland gebruik van endotoxineverwijderende apparatuur, zoals polymyxin B kolommen of cartridges

- * Voortdurende of geplande plasma exchange voor de indicatie van sepsis.

13. Behandeling met IL-2 of interferon binnen 30 dagen voorafgaand aan deelname aan het onderzoek.

14. De patiënten mogen binnen 30 dagen voor deelname aan het onderzoek niet zijn behandeld met andere onderzoeksmedicatie of experimentele apparatuur (dus voor geen enkele indicatie goedgekeurd door de regelgevende autoriteiten).

15. Patiënten met kanker met actieve ziekteverschijnselen# of die de chemotherapie kuur nog niet hebben afgerond (toegevoegd met amendement 01)

- * Patiënten zonder actieve ziekteverschijnselen zijn geschikt, mits zij geen chemotherapie of andere behandeling van de kanker hebben gekregen voor tenminste (tenzij een langere exclusie-periode is vereist voor het middel is vereist) (Zie appendix 9).

- * profylactisch gebruik van tamoxifen voor de preventie van borstkanker is toegestaan.

- * Aanvullende hormonale therapie is toegestaan

Patiënten met basaal cel carcinoom, cervix carcinoom in situ of laag-gradige prostaatkanker zijn wel geschikt.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Organisatorisch/zorgonderzoek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-10-2006
Aantal proefpersonen:	100
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Eritoran tetrasodium
Generieke naam:	Eritoran

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2006
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2006
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2007
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-07-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2010
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2005-005537-35-NL
CCMO	NL13311.029.06