

Ceftriaxon therapie bij neonaten (cefsint): een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek om het effect van ceftriaxon op hyperbilirubinemie te bepalen

Gepubliceerd: 19-06-2012 Laatst bijgewerkt: 30-04-2024

Het belangrijkste doel van deze RCT is om het risico op neonatale hyperbilirubinemie en biliiaire sludging tijdens de behandeling met Ceftriaxon en Augmentin (amoxicilline-clavulaanzuur) te vergelijken met de behandeling met Tobramicine en...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Lever- en galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON37438

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CEFSINT

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

geelzucht, hyperbilirubinemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sint Elisabeth Ziekenhuis

Overige ondersteuning: kindergeneeskunde afdeling zelf

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: augmentin, Ceftriaxon, hyperbilirubinemie, neonaat

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Ontstaan van hyperbilirubinemie.

Secundaire uitkomstmaten

Daarnaast zal het risico op ceftriaxon gerelateerde pseudolithiasis in het galweg- en urinewegsysteem. Ook zal de relatie tussen bijwerkingen en de farmacokinetische eigenschappen van ceftriaxon bij neonaten bepaald worden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ceftriaxon is een derde generatie cefalosporine. Dit is een breed spectrum antibioticum tegen gram positieve, gram negatieve en anaerobe bacteriën. Het is effectief tegen de meerderheid van β -lactamase producerende bacteriën.

Zodoende bedekt Ceftriaxon de meeste neonatale ernstige bacteriele infecties en is deze geïndiceerd voor de behandeling van sepsis, meningitis en ophthalmia neonatorum. De brede therapeutische index maakt de controle van de bloedspiegels overbodig. Ceftriaxon wordt over het algemeen eenmaal per dag toegediend. Het heeft een goed veiligheidsprofiel. Het brede spectrum van activiteit, slechts eenmalige gift per dag vanwege een lange halfwaarde tijd en goede penetratie in de cerebrospinale vloeistof zorgt dat ceftriaxon de voorkeur is bij behandeling van een ernstig neonatale infectie.

Klinische studies waarbij ceftriaxon gebruik bij neonaten bestudeerd wordt, zijn zeldzaam. Uit twee studies (één retrospectief met 72 neonaten met een gram negatieve bacteriele meningitis en één studie waarbij ceftriaxon en Cefotaxime worden vergeleken) blijkt dat Ceftriaxon effectief en veilig gegeven kan worden.

Vele andere, eerdere studies hebben aangetoond dat Ceftriaxon effectief en

veilig gegeven kan worden. Sinds de afgelopen 20 jaren wordt Ceftriaxon gebruikt bij neonaten in aanbevolen hoeveelheden. Echter recente case-reports laten zien dat gebruik van Ceftriaxon ernstige nadelige bijwerkingen kan geven bij neonaten. Bijvoorbeeld, in Frankrijk vijf ernstige en vier fatale reacties zijn gezien bij neonaten en de FDA heeft nog 4 ernstige reacties met daarvan 3 overleden neonaten die een antibiotische behandeling middels Ceftriaxon kregen en tegelijkertijd calcium bevattende totale parenterale nutritie (TPN).

Ceftriaxon en andere derde generatie cefalosporines zijn geassocieerd met een verhoogd risico op noscomiale infecties met Extended Spectrum Beta Lactamase (ESBL) producerende bacteriele verwekkers en schimmels, vooral in neonatale intensive care units.

In de meeste ziekenhuizen is Ceftriaxon inmiddels niet meer de eerste keus voor antibiotische behandeling bij neonaten nadat in in-vitro studies is aangetoond dat ceftriaxon de binding van bilirubine aan albumine ongedaan kan maken met daarbij een verhoogde kans op neonatale hyperbilirubinemie, wat in zeldzame gevallen (indien niet op tijd behandeld) gepaard kan gaan met bilirubine geïnduceerd neurologische dysfunctie

(1;20-26). De relatie tussen ceftriaxon en neonatal hyperbilirubinemie is nooit bestudeerd als primaire onderzoeksvraag.

Doel van het onderzoek

Het belangrijkste doel van deze RCT is om het risico op neonatale hyperbilirubinemie en biliaire sludging tijdens de behandeling met Ceftriaxon en Augmentin (amoxicilline-clavulaanzuur) te vergelijken met de behandeling met Tobramicine en Augmentin, een vergelijkbare alternatieve combinatie voor de behandeling van ernstige neonatale infecties.

Hoewel de farmacokineties van ceftriaxon bij neonaten al eerder beschreven is, momenteel zijn geen studies gepubliceerd over de relatie tussen bijwerkingen en farmacokinetiek. De secundaire doelen zijn o.a. het bepalen van de relatie tussen eventuele bijwerkingen en de farmacokinetische eigenschappen van ceftriaxon bij de neonaten.

Onderzoeksopzet

Het onderzoeksopzet is een prospectief gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek. In dit onderzoek zal het risico op hyperbilirubinemie en biliaire sludging onderzocht worden door het vergelijken van het risico tussen neonaten met ernstige infectie die behandeld worden met de combinatie van Ceftriaxon en Augmentin en degene die behandeld worden met de combinatie van Tobramycine en Augmentin.

Bij inclusie zullen de patienten in twee groepen gerandomiseerd worden. Een groep zal behandeld worden met een combinatietherapie van ceftriaxon en augmentin en de andere groep met een combinatietherapie van tobramycine en

augmentin. Behalve de antibiotische therapie zullen alle patienten behandeld worden volgens het gestandaardiseerde afdelingsprotocol.

*

Baseline data:

Vragenlijst : zwangerschapsduur, leeftijd bij inclusie, manier van voeden (borstvoeding of flesvoeding) en voorgeschiedenis van geelzucht en eventuele behandeling (fototherapie of wisseltransfusie).

Maternale gegevens (o.a. medische en obstetrische voorgeschiedenis, etniciteit, duur van breken van de vliezen tot geboorte, koorts durante partu, roken, drugs- en antibioticagebruik tijdens de zwangerschap).

Lichamelijk onderzoek: Geslacht, Apgar scores (na 1, 5, and 10 minuten), navelstreng bloedgas (pH, pCO₂, base excess), geboorte gewicht (gr), lengte (cm), hoofdomtrek (cm), lichaamstemperatuur (° C), pols- en ademhalingsfrequentie.

Bloedonderzoeken: hematologie (volledig bloedbeeld en leucocytdifferentiatie, C-reactieve protein (CRP), bloedkweek, bilirubine (total en geconjugeerd), electrolyten (calcium), albumin, leverenzymen (ALAT, ASAT, GGT, Alkalische fosfatase, LDH) en kreatinine. Totaal hoeveelheid bloed : 2x 0.5 ml afgenomen met inbrengen van het infuus.

Beeldvorming: baseline echografie van de urine en galwegen.

Follow-up data:

Alle deelnemende neonaten zullen vervolgd worden gedurende de de antibiotica behandeling. Op dag 3 worden bij alle neonaten bloedanalyses en beeldvorming vervaardigd ter follow-up en op dag 7 zullen deze onderzoeken verricht worden bij neonaten met een verlengde behandelingsduur (>3 dagen).

Bloedonderzoeken: hematologie (volledig bloedbeeld en leucocytdifferentiatie, C-reactieve protein (CRP), bloedkweek, bilirubine (total en geconjugeerd), electrolyten (calcium), albumin, leverenzymen (ALAT, ASAT, GGT, Alkalische fosfatase, LDH) en kreatinine. Totaal hoeveelheid bloed : 2x 0.5 ml afgenomen met inbrengen van het infuus.

Beeldvorming: follow echografie van de urine en galwegen wordt bij alle neonaten op dag 3 verricht. In neonaten met langdurige antibioticatherapie zal ook op dag 7 echografie van de urine en galwegen verricht worden.

Feceskweek: op de laatste dag van antibioticakuur zal feceskweek afgenomen worden om de incidentie van extended spectrum beta-lactamase (ESBL) kolonisatie te bepalen.

Pharmacokinetische bepalingen

Op dag 1 en 3 (en bij langdurige antibioticakuur op dag 7) zullen de piek en dal serumconcentraties van ceftriaxon gemeten worden. Deze concentraties zullen gecorreleerd worden met eventuele bijwerkingen bij de neonaten. Serum concentraties van Ceftriaxon worden gemeten middels High Performance Liquid Chromatography (HPLC).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Toepassing van de combinatie van antiobitische therapie van ceftriaxon en augmentin.

Inschatting van belasting en risico

Ethische overwegingen

Bloedafname aan het begin van de studie wordt gedaan middels venapunctie. Dit is een routine handeling waarbij bloed verzameld wordt. Follow up metingen zullen gedaan worden middels een hielprik, ook dit behoort tot de standaardzorg. In alle gevallen wordt sucrose 2 minuten voor de ingreep gegeven ter pijnstilling. Ook dit is routine op de afdeling voor neonaten. Indien de waarde van een of meer van de meetuitkomsten is abnormaal zonder klinische consequentie, dan zal de patient tijdens opname gemonitord worden totdat normale waarden weer bereikt worden. Het is aan het oordeel van de behandelde kinderarts of extra laboratoriumonderzoek of beeldvorming of controles gedaan moeten worden.

Contactpersonen

Publiek

Sint Elisabeth Ziekenhuis

Hilvarenbeekseweg 60
5022 GC Tilburg
NL

Wetenschappelijk

Sint Elisabeth Ziekenhuis

Hilvarenbeekseweg 60
5022 GC Tilburg
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Neonaten (leeftijd: 0-28 dagen), opgenomen in het St. Elisabeth ziekenhuis met ernstige bacteriële infectie waarvoor systemische antibiotische behandeling noodzakelijk is.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Zwangerschapsduur < 34 weken, ernstig congenitale malformaties, erytrocyt transfusie behoeftig, bloedgroepantagonisme, antilichaam antagonisme, hemoglobinopathie, maligniteit, ernstig perinatale asphyxie, gelijktijdig intraveneuze calciumtoediening.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Enkelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	150
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ceftriaxon
Generieke naam:	Ceftriaxon
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tobramycine
Generieke naam:	Tobramycine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Afgewezen	
Datum:	20-09-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2011-004417-16-NL

NL40204.008.12