

Farmacokinetiek en veiligheid van Meropenem in kinderen jonger dan 90 dagen (inclusief) met verdenking op en bevestigde meningitis: een Europees multicenter fase I-II onderzoek

Gepubliceerd: 01-02-2012 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

Primaire doelenOnderzoeken van farmacokinetiek (plasma en liquor) van meropenem bij kinderen van

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Bacteriële infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39472

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Neomero 2

Aandoening

- Bacteriële infectieziekten
- Centraal zenuwstelsel infecties en ontstekingen

Synoniemen aandoening

bacteriële meningitis; hersenvliesontsteking

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: PENTA Foundation / Dept. of Pediatrics

Overige ondersteuning: Europese Unie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: farmacokinetiek, hersenvliesontsteking, meropenem, neonaten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Farmacokinetiek: het model wordt gebruikt voor dosis-simulaties om finale dosisaanbevelingen te geven.

Veiligheid van meropenem: de aard, frequentie en aantal van bijwerkingen wordt beschreven.

Veiligheids en farmacokinetiek analyses worden uitgevoerd bij de kinderen die minstens een dosis van meropenem hebben gekregen na inclusie in Neomero2.

Secundaire uitkomstmaten

- Het percentage van kinderen die meropenem hebben gekregen die een klinische en bacteriologische genezing van waarschijnlijk of bevestigde bacteriële meningitis (BM) zullen beoordeeld worden als een secundair eindpunt. Dit assessment wordt 2 dagen na de "eind therapie (TOC)" visite gemaakt.

Een gunstige uitkomst is als volgt gedefinieerd, een kind dat voldoet aan de volgende criteria:

- Levend;
- Klinische en bacteriologische genezing* van de afwijkingen die BM definieerden bij inclusie en het niet optreden van nieuwe klinische afwijkingen, of afwijkingen van laboratoriumwaardes, waardoor een nieuwe

antibioticumkuur zou moeten worden gestart.

- geen aanpassing van de initiële meropenem behandeling

* In het geval van microbiologisch bevestigde BM, microbiologische eradicatie en geen nieuw pathogeen geïdentificeerd.

- Beschrijving van klinische, biologische en microbiologische respons op dag 3,

bij End Of Allocated Treatment (EOAT), Test Of Cure (TOC) en Follow-Up (FU);

- Analyse van overleving tot FU;

- Beschrijving van een gunstige uitkomst bij de TOC visite, geen relapse op dag 45;

- Beschrijving van het organisme dat de neonatale BM veroorzaakte, de antimicrobiële gevoeligheid en repons op TOC met betrekking tot resistentie;

- Analyse van de tijd tot bacteriële eradicatie;

- Beschrijving van kolonisatie van de mucosa met antibioticaresistente bacteriën bij inclusie, EOAT en FU/ontslag;

- Functionele genetische parameters die repons op therapie kunnen beïnvloeden;

- Evaluatie van neurologische parameters;

- Evaluatie van het gehoor.

- Factoren die de werkzaamheid kunnen beïnvloeden (toevoeging van Vancomycine na de start van de behandeling, comorbiditeit bij inclusie, genetische parameters, etc) worden bestudeerd met een logistisch regressiemodel.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bacteriële meningitis bij neonaten is een ernstige ziekte die in 10% tot 30% van de gevallen tot de dood kan leiden. De ziekte kan daarbovenop bij 20% tot 50% tot langdurige afwijkingen/handicaps leiden.

De toename van resistentie tegen conventionele antibiotica is gekoppeld aan een daling van farmaceutische ontwikkeling van nieuwe antibiotica tegen Gram-negatieve bacteriën, zodat antibiotica die minder effectief zijn niet vervangen kunnen worden. Dit maakt de keuze van empirische antibacteriële therapie moeilijk en artsen worden uitgedaagd om combinaties van strategieën te ontwikkelen om deze infecties te voorkomen en behandelen.

Meropenem, een carbapenem, is een aantrekkelijke kandidaat voor empirische antibacteriële therapie van meningitis en late-onset sepsis in de eerste 3 levensmaanden omdat het in vitro actief is tegen een brede range van Gram-negatieve, inclusief ESBL producers, en Gram-positieve aerobe en anaerobic bacteriën inclusief *Listeria monocytogenes*.

Meropenem is toegevoegd aan de gereviseerde EMEA *priority list for studies into off patent paediatric medicinal products* (Doc. Ref. EMEA/226983/2008). Er wordt aangegeven dat er behoefte bestaat aan gegevens over farmacokinetiek (PK), werkzaamheid en veiligheid van meropenem bij patiënten jonger dan 3 maanden. Om deze tekortkomingen op te lossen zal het NeoMero2 project de veiligheid en farmacokinetiek/farmacodynamiek onderzoeken van meropenem bij neonaten <3 maanden die leiden aan een bacteriële meningitis. De resultaten kunnen helpen het gebruik van meropenem bij neonaten veiliger te maken en een goed doseringsadvies te kunnen geven.

Gegevens over dosering, werkzaamheid en veiligheid zou in SPCs en PLs kunnen leiden tot een PUMA. Daardoor kan off label gebruik bij patiënten jonger dan 3 maanden worden voorkomen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen

Onderzoeken van farmacokinetiek (plasma en liquor) van meropenem bij kinderen van ≤ 90 dagen postnatale leeftijd met sterke verdenking van of bevestigde bacteriële meningitis (BM);

Beschrijven van het veiligheidsprofiel van meropenem bij de behandeling van kinderen van ≤ 90 dagen postnatale leeftijd met sterke verdenking van of bevestigde bacteriële meningitis (BM).

Secundaire doelen

-het aantal kinderen, dat behandeld is met meropenem, dat klinisch en bacteriologisch hersteld is van de (vermoede) bacteriële meningitis. Hiernaar zal worden gekeken 7 +/- 2 dagen na het einde van de therapie;

- de neurologische ontwikkeling op de leeftijd van 18 - 24 maanden oud, van de

kinderen die zijn behandeld met meropenem voor een (vermoede) bacteriële meningitis;
- de mate van kolonisatie met resistente bacteriën of met schimmels of gisten voor en na afloop van de behandeling met meropenem;
- de prevalentie van invasieve infecties met resistente bacteriën of met schimmels of gisten tijdens de behandeling met meropenem.

Onderzoeksopzet

Een Europese multicenter open-label single arm studie om de farmacokinetiek en veiligheid van meropenem bij kinderen ≤ 90 dagen met sterke verdenking op of bevestigde bacteriële meningitis te bestuderen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na inclusie zal de patiënt worden behandeld met intraveneus meropenem in een dosering van 40 mg/kg elke 8 uur (elke 12 uur in neonaten < 32 weken postconceptionele leeftijd en < 2 weken postnatale leeftijd). Er zal 48-72 uur na inclusie (wanneer kweken bekend zijn), bepaald worden of er sprake is van een bevestigde of een vermoede bacteriële meningitis. Patiënten bij wie de bacteriële meningitis bevestigd wordt, zullen door worden behandeld met meropenem, tenzij de gevonden bacterie resistent is voor meropenem. Indien dit laatste het geval is, is sprake van $>$ treatment failure $>$. Bij patiënten met een vermoede bacteriële meningitis, waar geen verwekker is aangetoond, zal de therapie met meropenem voortgezet worden, tenzij er sprake is van klinische verslechtering en een ander antibioticum is aangewezen. In het laatste geval zal ook sprake zijn van $>$ treatment failure $>$.

Inschatting van belasting en risico

Het overgrote deel van de onderzoeken die worden uitgevoerd, worden reeds uitgevoerd om het kind adequaat te behandelen en te monitoren. De extra bloedmonsters die worden genomen, zullen in principe worden afgenomen als er routine monsters worden afgenomen om pijn en ongemak te voorkomen. Dit geldt ook voor het extra liquor monster.

Er kunnen bijwerkingen optreden door meropenem. Bekende bijwerkingen zijn diarree, huiduitslag, misselijkheid en braken en zijn vergelijkbaar met andere breed spectrum antibiotische middelen. Er zijn twee onderzoeken gerapporteerd waarin het gebruik van meropenem bij kinderen jonger dan 3 maanden oud goed verdragen werd.

Contactpersonen

Publiek

PENTA Foundation / Dept. of Pediatrics

Via Giustiniani 3
Padova 35128
IT

Wetenschappelijk

PENTA Foundation / Dept. of Pediatrics

Via Giustiniani 3
Padova 35128
IT

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Informed consent form getekend door de ouders/wettelijk vertegenwoordigers
- Chronologische leeftijd lager of gelijk aan 90 dagen
- Aanwezigheid van: klinische aanwijzingen die wijzen op bacteriële meningitis (klinische aanwijzingen voor meningitis zijn: koorts of hypothermie of temperatuurstabiliteit PLUS 1 of meer neurologische bevindingen bijv. coma, epileptische aanvallen, stijfheid van de nek, apnoea, uitstulpende fontanel) OF CSF pleocytosis (≥ 20 cellen / mm³ OF een GRAM positieve kleuring van de liquor).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

- Aanwezigheid van CSF drain
- Aangetoonde virale of fungale meningitis
- Ernstige congenitale malformaties als de levensverwachting van het kind minder dan 3 maanden is
- Andere omstandigheden waardoor de behandelend arts een ander antibiotica regime nodig acht
- Bekende overgevoeligheid of contraindicatie van de onderzoeksmedicatie
- Deelname aan een ander klinische onderzoek met een investigational medicinal product
- Renaal falen met indicatie voor haemofiltratie of peritoneale dialyse
- Meningitis van een organisme waarvan bekend is dat het resistent is tegen meropenem

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	13-02-2013
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Meropenem
Generieke naam:	meropenem
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-02-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-12-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-12-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-02-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-07-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-11-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-01-2015

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	EUCTR2011-001521-25-NL
CCMO	NL37952.091.11