

Toevoeging van inhalatie Tobramycine aan standaard IV antibiotische behandeling voor ventilator-associated pneumonia

Gepubliceerd: 05-08-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Resulteert het toevoegen van Tobramycine inhalaties aan de standaard IV antibiotische behandeling voor VAP tot een hogere clinical cure rate na 72 uur behandelen dan standaard therapie? De initiële respons zal op dag 4 na 3 dagen behandeling...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Luchtweginfecties
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON40796

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Vaporise studie

Aandoening

- Luchtweginfecties

Synoniemen aandoening

beademingspneumonie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, industrie stelt de medicatie en placebo

beschikbaar

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: antibiotica, Inhalatie, tobramycine, VAP

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De initiële respons zal na 3 dagen behandeling op dag 4 beoordeeld worden.

Er is sprake van een non-response als tenminste een van de volgende criteria aanwezig is:

- (1) Geen verbetering van de PaO₂/FIO₂ fractie
- (2) Persisteren van koorts ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) of hypothermie ($< 35.5^{\circ}\text{C}$) samen met purulente respiratoire secreties
- (3) Progressie van longinfiltraten op X-thorax van tenminste 50% van de uitgangssituatie
- (4) Voorkomen van septische shock of multi-orgaanfalen, gedefinieerd als falen van 3 of meer organen waarvan nog geen sprake was op op studie dag 1

Secundaire uitkomstmaten

- Klinische respons aan het eind van therapie (na 8 of 14 dagen)
- Mortaliteit op dag 20 en dag 90
- Overleving op ICU
- Aantal dagen zonder mechanische beademing
- Aantal dagen aan mechanische beademing
- Opnameduur op ICU
- Opnameduur ziekenhuis

- Bijwerkingen
- Dag van normalisatie van CRP, procalcitonine (PCT) en X-thorax
- Eradicatie van pathogenen (met name pseudomonas), beoordeeld aan de hand van 3 negatieve kweken tot aan laatste meetpunt op dag 90
- Clinical Pulmonary Infectious Score; APACHE II score; multiple organ dysfunction score (MODS); SOFA score; Lung injury score

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ongeveer 9-27% van de patiënten die mechanische beademing ontvangen op de ICU ontwikkelen een ventilator-associated pneumonia (VAP). Mortaliteit ten gevolge van een VAP kan oplopen tot 50%. De kans op clinical cure na 72 uur behandelen van patiënten die een VAP ontwikkelen ligt rond de 40%, daarnaast hebben zij een langere opnameduur op de ICU dan patiënten die geen VAP hebben ontwikkeld. Het is niet duidelijk waarom de genezingspercentages zo laag zijn.

Er bestaat echter tot vandaag de dag erg weinig bewijs over het klinisch effect van het toevoegen van inhalatie antibiotische therapie aan de bestaande therapie.

Bijna alle verrichte studies waren observationeel van opzet en hadden geen controle groepen. De enige grote placebo gecontroleerde gerandomiseerde studie dateert alweer uit 1979. In deze studie werden 38 patiënten gerandomiseerd tussen endotracheaal toegediende sisomicine (aminoglycoside) of placebo naast systemische antibiotische therapie. De genezingskans was significant hoger in de sisomicine groep dan de placebo (75% vs 55%).

Een andere prospectieve gerandomiseerde trial heeft het toevoegen van lokaal toegediende tobramycine (aminoglycoside) aan IV therapie onderzocht voor de behandeling van VAP. Alhoewel de toevoeging van inhalatie tobramycine niet geleid had tot een verbeterde klinische uitkomst vergeleken met placebo, was de microbiologische eradicatie wel significant hoger bij de patiënten die inhalatie antibiotica hadden ontvangen.

De relatieve matige respons op IV antibiotische therapie voor VAP en de toename van MDR organismen maken nieuwe therapeutische opties wenselijk.

De ATS/IDSA richtlijnen adviseren om therapie in de vorm van inhalatie

antibiotica toe te voegen aan de standaard IV Antibiotische behandeling als VAP patiënten niet goed reageren.

Doel van het onderzoek

Resulteert het toevoegen van Tobramycine inhalaties aan de standaard IV antibiotische behandeling voor VAP tot een hogere clinical cure rate na 72 uur behandelen dan standaard therapie?

De initiele respons zal op dag 4 na 3 dagen behandeling beoordeeld worden.

Onderzoeksopzet

Prospectief dubbel-blind gerandomiseerd onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Toedienen van Tobramycine (Bramitob) inhalatie 2 keer per dag 300 mg of inhalatie van placebo (identieke verpakking met steriel zout) 2 keer per dag naast standaard IV antibiotische behandeling

Inschatting van belasting en risico

Tijdens gebruik van inhalatie antibiotica in de poliklinische setting kunnen een aantal bijwerkingen optreden als hoesten en bronchospasme. De enige bijwerkingen die gerapporteerd werden in de aminoglycoside VAP studies waren hoesten en duizeligheid bij 4 patiënten. Er werden in deze studies geen andere bijwerkingen vermeld. In deze studies werd met name gebruik gemaakt van de oplossing die ook gebruikt wordt voor intraveneuze toediening. Een toediensvorm van Tobramycine voor inhalatie gebruik zoals die ook gebruikt wordt bij Cystic fibrosis kan in theorie minder bijwerkingen geven. Dit is echter nog niet uitgebreid onderzocht.

Serumconcentraties dienen te worden gecontroleerd bij patiënten met vermoede nierfunctiestoornis. Tobramycine inhalatietherapie dient te worden gestaakt totdat de serumconcentratie is gedaald tot < 2 microgram/ml (2 mg/l).

Het volgende schema zal aangehouden worden:

Serum kreatinine < 180 micromol/l: normale dosis, geen spiegelcontrole

Serum kreatinine < 180 micromol/l en bekend met nierfunctiestoornis en/of nefrotoxische medicatie: bepaling dalspiegel. Indien dalspiegel > 1 mg/l zal tobramycine inhalatie worden gestaakt tot deze < 1 mg/l is. Na twee of drie toedieningen dient de serumspiegel te worden bepaald, zodat de dosering zo nodig kan worden aangepast, en ook elke 3 of 4 dagen tijdens de behandeling.

Serum kreatinine > 180 micromol/l of acute nierinsufficiëntie (AKI) of CVVH.

Bepaling dalspiegel, indien > 1 mg/l staken inhalatie tobramycine tot deze is gedaald tot < 1 mg/l.

Voordeel: mogelijke reductie in mortaliteit; kortere opname duur; verbetering in andere belangrijke klinische parameters, zoals clinical cure rate en toename van eradicatie van microorganismen

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3000 ca
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3000 ca
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)

Patiënten ouder dan 18 jaar
Opname op ICU gedurende minimaal 48 uur

Klinische verdenking op VAP

Mechanische beatming gedurende minimaal 48 uur ;De klinische verdenking op VAP is gebaseerd op de ATS criteria:

- Nieuw of progressief longinfiltraat op de X-thorax samen met tenminste 2 van de volgende 3 criteria:
- temperatuur > 38°C
- leukocytose >12,000/mm³ of leucopenie <4,000/mm³
- purulent respiratoire secreties

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

allergie voor tobramycine

zwangerschap

verwachte sterfte binnen 72 uur

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Enkelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	26-03-2015
Aantal proefpersonen:	42
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tobramycine (Bramitob)
Generieke naam:	Tobramycine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2014-001406-17-NL
CCMO	NL48009.078.14