

Fluconazol versus Micafungine bij pasgeborenen met een vermoedelijke of aangetoonde besmetting met Candida: gerandomiseerde farmacokinetische en veiligheidsstudie

Gepubliceerd: 10-06-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primaire doelstellingen1. Het evalueren van de farmacokinetiek van fluconazol en micafungine hetgeen na randomisatie aan pasgeborenen met vermoedelijke of aangetoonde candidiasis zal worden toegediend. Dit om hun optimale dosis te valideren en het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Schimmelinfectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41553

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fluconazol versus micafungine bij pasgeborenen

Aandoening

- Schimmelinfectieziekten

Synoniemen aandoening

bloedvergiftiging, Infectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: INSERM

Overige ondersteuning: European Commission (Health Co-operation Work Program of the 7th Framework Program)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Candidiasis - Fluconazol - Micafungine - farmacokinetische studie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten: protocol p. 21

- Tijdsduur tot het bereiken van het AUC breekpunt en de AUC/MIC90s ratio in de twee behandelingsgroepen.

- De theoretische MIC90s tegen de meest voorkomende pathogenen die een infectie geven in tegenstelling tot de "echte MIC90" van een pathogeen dat zelden wordt geïsoleerd.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten: protocol p. 21-25

Covariaten:

Op de dagen van de bloedafnames (PK days) zullen de volgende procedures of evaluaties worden uitgevoerd:

1. Verzameling van informatie over de dosering van de gebruikte

2 - Fluconazol versus Micafungine bij pasgeborenen met een vermoedelijke of aangetoo ... 25-05-2025

studiemedicatie.

2. Verzameling van de gegevens betreffende de overige antimicrobiële behandelingen (naam en dosering van het of de gebruikte producten).

3. Verzameling van informatie over de voeding.

4. Gewicht, lengte, postnatale leeftijd, zwangerschapsleeftijd.

5. Aanverwante pathologieën

6. De volgende klinische gegevens: a. Hematologie: hematocriet, hemoglobine, absolute en differentiële telling van de witte bloedlichaampjes, trombocyten

b. Biochemie: kreatinine, ureum, natrium, kalium, chloor, calcium, magnesium, totaal eiwit, albumine c. Levertestfuncties: aspartaat, aminotransferase

(ASAT), alanine aminotransaminase (ALAT), alkalische fosfatase, totaal bilirubine, geconjugeerde bilirubine d. Niertestfuncties: proteinuria.

Tolerantie en veiligheid criteria evaluatie: registratie van bijwerkingen, redenen om deelname te beëindigen, lichamelijk onderzoek, vitale functies, laboratoriumwaarden evaluaties.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De epidemiologie van Candidiasis is aan verandering onderhevig. Volgens recente schattingen zijn bijna 50% van de bloedkweken van Candida non-albicans-stammen. Vanwege het hoge risico op infecties met Candida bij premature kinderen, wordt fluconazol momenteel als profylaxe aanbevolen in neonatologische centra die een hoge incidentie van invasieve schimmelinfecties hebben. Bij de verdenking invasieve Candidiasis of een bewezen invasieve Candidiasis bij neonaten wordt in Nederland routinematig Fluconazol of Amphotericine B voorgeschreven. Micafungin wordt nauwelijks gebruikt omdat betreffende dit medicament minder

pK-gegevens bekend zijn. De voordelen van Micafungin zijn wel een betere gevoeligheid voor non-albicans Candida-stammen.

Aangezien een infectie met Candida moeilijk kan worden aangetoond en snel moet worden behandeld, vooral om een infectie van het centraal zenuwstelsel te voorkomen, wordt de behandeling bij patiënten met hoog risico vaak gestart wanneer men de infectie vermoedt. Kortom, klinische argumenten zijn voldoende reden om een behandeling te starten zonder een positieve bloedkweek (10% van de gevallen).

Het gebruik van fluconazol is niet goedgekeurd voor de behandeling van candidiasis bij pasgeborenen.

Anderzijds suggereren preklinische en klinische studies de effectiviteit van echinocandinen voor de behandeling van invasieve candidiasis. Voor micafungine ondersteunen de beschikbare gegevens het idee dat alleen hogere dan de momenteel voor zuigelingen aanbevolen doses (namelijk 2-4 mg/kg/dag) een toereikende bescherming van het centraal zenuwstelsel biedt. Vanwege het geringe vermogen van micafungine om het liquorcompartiment binnen te dringen en zich in de liquor te verspreiden, is een hogere dosering nodig.

Een doel van deze studie is het bepalen of micafungine even effectief is als de huidige norm: fluconazol. Tevens zal de veiligheid van de beide geneesmiddelen worden vergeleken. Farmacokinetische parameters van de twee medicamenten bij zuigelingen en premature pasgeborene worden onderzocht.

Om de effectiviteit te optimaliseren, zullen de toegediende doses hoger zijn dan de huidige gebruikte doses van beide medicamenten. Het concept van een oplaaddosis wordt toegepast bij de behandeling van volwassenen met de verdenking of een bewezen invasieve schimmelinfectie, maar is nooit toegepast bij zuigelingen en premature neonaten. Het toepassen van een oplaaddosis zal tijdens dit onderzoek voor beide geneesmiddelen worden toegepast.

Het protocol zou het mogelijk moeten maken fluconazol aan te bevelen voor profylaxe en micafungine voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties bij pasgeborenen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

1. Het evalueren van de farmacokinetiek van fluconazol en micafungine hetgeen na randomisatie aan pasgeborenen met vermoedelijke of aangetoonde candidiasis zal worden toegediend. Dit om hun optimale dosis te valideren en het identificeren van covariaten die de farmacokinetiek beïnvloeden zoals geneesmiddelen interacties en farmacogenetisch factoren.

2. Het vergelijken van de tijd tot de target concentratie (area under the curve

voor de eerste 24 uur voor de Candida tijd-concentratie curve) voor twee gerandomiseerde toegediende middelen.

Secundaire doelstellingen

1. Het evalueren van de tolerantie van fluconazol en micafungine bij pasgeborenen met vermoedelijke of aangetoonde candidiasis.
2. Het beschrijven van de veiligheid op korte termijn.
3. Het beschrijven van de resultaten op korte termijn van de behandelde episoden.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde multicenter Fase 2-3 studie met parallelle groepen waarbij de farmacokinetiek en veiligheid van fluconazol met micafungine worden vergeleken. Deze studie omvat 2 armen met een gerandomiseerde groep voor zowel fluconazol als micafungine.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Behandeling: Randomisatie (1:1): Fluconazol (25mg/kg oplaaddosis; onderhoudsdosering 12 of 20 mg/kg per dag afhankelijk van de zwangerschapsduur) OF Micafungine (15 mg/kg oplaaddosis; onderhoudsdosering 10 mg/kg per dag)
- Farmacokinetiek (Fluconazol of Micafungine behandeling) Indien de zwangerschapsleeftijd ≤ 32 weken (op het ogenblik van de opname/randomisatie): Groep A: bloedafnames op dag 1 en dag 5: 2 en 12 uur na dosis; totaal afgenomen volume bloed: 400 μ L Groep B: bloedafnames op dag 1 en dag 5: 2 en 18 uur na dosis; totaal afgenomen volume bloed: 400 μ L Indien de zwangerschapsleeftijd $\geq 32+1$ weken (op het ogenblik van de opname/ randomisatie): Groep C: bloedafnames op dag 1 en dag 5: 2, 4 en 16 uur na dosis; totaal afgenomen volume bloed: 600 μ L Groep D: bloedafnames op dag 1 en dag 5: 2.5, 10 en 24 uur na dosis; totaal afgenomen volume: 600 μ L De bloedafnames voor de farmacokinetiek op dag 1 en 5 vinden alleen plaats indien een centrale lijn aanwezig is of indien perifeer bloed wordt afgenomen in het kader van de behandeling van de patient
- Farmacogenetische monster: Het doel is het DNA uit de cellen die overblijven na centrifugeren van het EDTA plasma te extraheren. Geen extra bloedafnames zijn dus nodig.
- Liquor (CSF) (protocol pg.36): De afname van liquor zal niet specifiek voor de studie worden verricht. Als een lumbaalpunctie vanwege diagnostische overwegingen wordt uitgevoerd zal tevens een monster (0,2 ml) voor de studie worden verzameld.

Inschatting van belasting en risico

- De extra bloedafname gebeurt uit een infuus (arteriële lijn) die het kind al heeft voor de behandeling of als het kind voor de standaardbehandeling al geprikt moet worden.
- Fluconazol en micafungine: Beide medicijnen worden sinds vele jaren gebruikt

bij pasgeborenen: fluconazol sinds meer dan vijftig jaar en micafungine meer recentelijk daar deze medicijn pas sinds 2008 vergunning voor gebruik bij baby's heeft verkregen. Gebruik van beide medicijnen houdt zeer weinig risico in. Dit risico omvat biologische afwijkingen met betrekking tot de lever, zoals een passagere verhoging van de transaminasen.

Contactpersonen

Publiek

INSERM

rue de Tolbiac 101
Paris Cedex 13 75654
FR

Wetenschappelijk

INSERM

rue de Tolbiac 101
Paris Cedex 13 75654
FR

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Pasgeborenen en kinderen tussen 24 en 42ste zwangerschapsleeftijd en met een

postnatale leeftijd van 48 uren tot 120 levensdagen op het ogenblik van de monsterneming voor de kweek

2. Noodzaak van een schimmelwerende behandeling volgens de door de behandelende arts genomen beslissing, voor een microbiologisch gedocumenteerde infectie met Candida of een vermoedelijke infectie, los van de beschikbaarheid van een positieve kweek voor Candida.
3. De schriftelijke toestemming van de ouders of de wettelijke vertegenwoordiger moet voor de opname worden verkregen.
4. Kind met voldoende veneuze toegang om de toediening van het studieproduct en de monitoring van de veiligheidsvariabelen mogelijk te maken

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Kind dat profylactisch fluconazol of micafungine heeft ontvangen.
2. Kind dat meer dan 48 uur systemische schimmelwerende behandeling (om het even welk product) heeft ontvangen voor de eerste dosis van het studiegeneesmiddel voor de behandeling van de infectie met Candida.
3. Kind met een gelijklopende medische aandoening en waarvan de deelname volgens de onderzoeker en/of de behandelende arts een onaanvaardbaar bijkomend risico kan scheppen.
4. Kind dat al in deze studie opgenomen is geweest.
5. Kind met een co-infectie met een ander schimmelorganisme dan Candida.
6. Pasgeborenen met geïsoleerde candidurie
7. Kind met antecedenten van overgevoeligheid of ernstige vasomotorische reactie op echinocandinen of fluconazol.
8. Kind met reeds bestaande hepatische of nierziekte
9. Kind met Candida spp infectie resistent voor fluconazol of micafungine volgens EUCAST/CLSI klinische breekpunten (zie paragraaf 5.2.2 voor interpretatieve MIC-criteria) of met een isolaat waarvoor behandeling met een alternatief antischimmelmiddel wordt aangegeven, dwz er is onvoldoende bewijs dat de stam in kwestie is een goed doelwit voor de behandeling met fluconazol of micafungine.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-07-2014
Aantal proefpersonen:	18
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fluconazol KABI
Generieke naam:	Fluconazol
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Mycamine
Generieke naam:	Micafungine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2015
Soort:	Amendement

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	EUCTR2012-001916-41-NL
CCMO	NL45035.078.14