

Bepaling van tobramycine serum concentraties bij Intensive Care patiënten die behandeld worden met SDD: een prospectieve studie.

Gepubliceerd: 28-01-2016 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Het doel van deze studie is het inzichtelijk maken in welke mate er klinisch relevante systemische absorptie van tobramycine plaatsvindt (met als gevolg een tobramycine serum concentratie > 1,0 mg/L) bij IC en Medium Care IC patiënten die...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON43386

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Tobramycine absorptie in SDD gebruiker.

Aandoening

- Overige aandoening
- Bacteriële infectieziekten

Synoniemen aandoening

selectieve darm decontaminatie, tobramycine absorptie

Aandoening

profylaxe optreden infecties

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Martini Ziekenhuis

Overige ondersteuning: geld verkregen uit het geven van lezing. Dit geld is in een onderzoekspotje van de rve farmacie bewaard tbv onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Absorptie, IC patiënten, SDD, Tobramycine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van deze studie is het aantal patiënten (proportie) dat een tobramycine serum concentratie $>1,0$ mg/L behaald.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten van deze studie zijn:

Identificatie van risicofactoren die bijdragen aan hoge systemische tobramycine serum concentraties. Hiertoe extraheren wij data uit het patiëntendossier in chipsoft. Bij de data extractie worden zoveel als mogelijk de criteria van de Nationale Intensive Care Evaluatie (NICE) gehanteerd.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Selectieve darm decontaminatie (SDD) heeft als voornaamste doel het risico op nosocomiale pneumonie en candidaemie te reduceren. Daarnaast wordt een toename van antibiotica resistentie door verminderd gebruik van antibiotica voor deze infecties voorkomen. Door het elimineren van aërobe potentieel pathogene micro-organismen (PPM) en gisten uit de oropharynx en tractus digestivus raakt de keelholte niet meer gekoloniseerd met PPM en neemt de kans op een nosocomiale pneumonie door micro-aspiratie af. Door het vroegtijdig elimineren van gisten uit de tractus digestivus wordt algemene kolonisatie (luchtwegen,

wonden, urinewegen) bestreden en daarmee neemt de kans op candidaemie af. Binnen het Martini ziekenhuis krijgen alle patiënten die op de IC en Medium Care-IC worden opgenomen met een verwachte opnameduur van > 72 uur en/of verwachte beademingsduur van > 48 uur behandeling met SDD. Indien bij een patiënt geen SDD gestart is ivm het vermoeden dat de patiënt * 72 uur weer de IC verlaat en de patiënt toch langer blijft dan 72 uur wordt alsnog de SDD gestart.

Het SDD protocol bestaat uit een combinatie van colistine/polymyxine E, tobramycine en amfotericine B die bij beademde patiënten in de mondholte wordt aangebracht in een 2% concentratie in orabase pasta, en in het maag-darmkanaal wordt toegepast middels een suspensie met dezelfde middelen via de maagsonde. Bij onbeademde patiënten wordt de mond gespoeld met de suspensie en vervolgens doorgeslikt. Hiermee wordt de gehele tractus digestivus (vermits intact) gedecontamineerd. Verder wordt er een korte intraveneuze antibioticumkuur gegeven gedurende de eerste vier dagen om opkomende primaire endogene infecties te behandelen of te voorkomen. De korte intraveneuze antibioticakuur wordt alleen toegediend indien er niet om andere redenen al antibiotica worden gegeven.

Er wordt gesteld dat tobramycine na orale toediening niet tot minimaal wordt geresorbeerd, waardoor systemische tobramycine serum concentraties niet te verwachten zijn. Detecteerbare tobramycine serum concentraties (>0.05 mg/L) zijn echter beschreven bij patiënten die SDD toegediend krijgen en worden gerelateerd aan een verminderde maag darm barrière bij sepsis, shock of na grote buik operaties. Een verminderde nierfunctie is gerelateerd aan een verminderde systemische klaring van tobramycine en kan dus leiden tot aanhoudende hoge serum concentraties en/of stapeling van systemische tobramycine. Tot op heden is er in het Martini ziekenhuis nog geen beleid met betrekking tot het afnemen van tobramycine serum concentraties bij patiënten met een verhoogd risico op systemische absorptie van tobramycine. Bepaling van de tobramycine serum concentratie vindt alleen plaats bij patiënten met een verhoogd risico op verminderde eliminatie van tobramycine, dus patiënten die CVVH ondergaan, (intermitterend) gedialyseerd worden of een eGFR <30 ml/min hebben (conform SWAB richtlijn). Tevens is er in het Martini ziekenhuis (en landelijk) nog geen eenduidig beleid over de handelswijze bij aangetoonde hoge tobramycine serum concentraties.

Recent hebben wij bij een IC patiënte die behandeld werd met SDD hoge tobramycine serum concentraties gevonden (>2 mg/L). Omdat deze patiënte niet behandeld werd met systemische tobramycine kan er worden geconcludeerd dat er absorptie van de tobramycine uit de SDD heeft plaatsgevonden. De betreffende patiënte had diverse risicofactoren voor verhoogde absorptie en verminderde eliminatie van tobramycine. De aanhoudende SIRS, sepsis, nierfunctiestoornissen, grote buik OK en meerdere toedienroutes van SDD (mondpasta, suspensie en zetpil) hebben mogelijk allemaal bijgedragen aan de hoge systemische tobramycine serum concentraties.

Vanuit de systemische toepassing van tobramycine is bekend dat de hoogte van de dalserum concentratie een maat is voor de kans op het optreden van nefrotoxiciteit. In de SWAB TDM monografie tobramycine, welke gericht is op IV toediening van tobramycine, wordt gesteld dat bij een dalserum concentratie hoger dan 2 mg/L de dosering tobramycine aangepast dient te worden. Bij een tobramycine serum concentratie tussen 1 en 2 mg/L is mogelijk dosisoptimalisatie nodig. Het is dus aannemelijk dat patiënten die als gevolg van SDD hoge tobramycine serum concentraties hebben (> 2 mg/L) een toegenomen kans hebben op het optreden van nefrotoxiciteit en ototoxiciteit.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is het inzichtelijk maken in welke mate er klinisch relevante systemische absorptie van tobramycine plaatsvindt (met als gevolg een tobramycine serum concentratie > 1,0 mg/L) bij IC en Medium Care IC patiënten die behandeld worden met SDD.

Daarnaast is het doel van dit onderzoek om inzicht te krijgen in risicofactoren die mogelijk bijdragen aan een toegenomen kans op absorptie van tobramycine bij het gebruik van SDD.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek betreft een observationeel cohort onderzoek. Het cohort bestaat uit alle IC patiënten en Medium Care IC patiënten die tussen 1 februari 2016 en 31 december 2016 behandeld worden met SDD. Bij deze patiëntencategorie zal maximaal 4x (op dag 3, 7, 10 en 14 na start van SDD) een tobramycine serum concentratie worden bepaald met behulp van een immunoassay van Roche, de analysemethode die daarvoor momenteel al gebruikt wordt. Dit serum wordt verkregen door middel van afname van een extra buisje bloed uit de arteriële lijn, gedurende de standaard bloedafname ronde om 6.00 uur.

Inschatting van belasting en risico

Het afnemen van bloed uit de arteriële lijn is een handeling die dagelijks meermaals wordt uitgevoerd op de IC. Elke patiënt krijgt standaard een arteriële lijn bij opname op de IC, omdat de IC patiënt per definitie een vitaal bedreigde patiënt is. Het IC personeel is zeer bekwaam in het uitvoeren van dergelijke handelingen. Er zijn daarom geen extra risico's aan dit onderzoek verbonden.

De belasting van de patiënten is gering, aangezien er slechts maximaal 4 keer bloed uit een arteriële lijn wordt afgenomen ten behoeve van dit onderzoek. Elke IC patiënt krijgt standaard bij opname een arteriële lijn (= medisch beleid) en daarnaast wordt bij elke IC patiënt dagelijks om 6.00 uur 's ochtends bloed afgenomen. Bij dit onderzoek wordt slechts maximaal 4 keer een extra buis bloed afgenomen uit de al aanwezige arteriële lijn. De patiënt hoeft dus niet extra geprikt te worden voor dit onderzoek.

Hoge tobramycine serum concentraties zorgen voor een risico op onder andere nierfunctiestoornissen. Het is daarom belangrijk dat hoge tobramycine serum concentraties vroegtijdig gesignaleerd worden. De uitkomsten uit dit onderzoek zijn daarom van belang voor toekomstig medisch handelen. Om bovengenoemde reden is dit onderzoek in het licht van de belasting en/of risico*s voor de patiënten die deelnemen gerechtvaardigd.

Contactpersonen

Publiek

Martini Ziekenhuis

Van Swietenplein 1
Groningen 9728 NT
NL

Wetenschappelijk

Martini Ziekenhuis

Van Swietenplein 1
Groningen 9728 NT
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)

- Getekende informed consent
- Patiënt moet op de IC of Medium Care - IC liggen
- Patiënt moet SDD gebruiken

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten die zijn opgenomen op de brandwonden IC
- Patiënten die gelijktijdig of in de 72 uur voorafgaand aan de start van de SDD parenteraal of pulmonale tobramycine toegediend krijgen
- Patiënten die buiten het standaard schema vallen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 21-03-2016

Aantal proefpersonen: 50

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-01-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 24557

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL55838.099.15
OMON	NL-OMON24557

Resultaten

Einddatum onderzoek:	23-11-2016
Totaal aantal deelnemers:	50