

Een prospectieve, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde multicenter studie ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van BAY 41-6551 als ondersteunende therapie bij geïntubeerde en mechanisch beademde patiënten met gramnegatieve pneumonie

Gepubliceerd: 28-03-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Evalueren van de werkzaamheid (superioriteit) en veiligheid van BAY 41-6551 zoals gemeten door vergelijking van het klinische-genezingspercentage voor BAY 41-6551 in aerosolvorm, toegediend via het PDDS klinische hulpmiddel, met dat van een placebo...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44738

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BAY 41-6551 bij geïntubeerde en mechanisch beademde pneumonie patiënten

Aandoening

- Bacteriële infectieziekten
- Luchtweginfecties

Synoniemen aandoening

gramnegatieve pneumonie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bayer

Overige ondersteuning: Bayer AG

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BAY 41-6551, gramnegatieve pneumonie, veiligheid, werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Werkzaamheidsvariabelen:

De primaire werkzaamheidsvariabele is de klinische respons bij het Test-of-Cure (TOC)-bezoek in de 'modified Intent-to-Treat'-populatie (mITT; d.w.z. de ITT-populatie plus een cultuur vóór de behandeling die positief is voor een gramnegatieve pathogeen van de ademhalingswegen en een APACHE II-score van * 10). De mITT-populatie is de primaire analysegroep.

Veiligheidsvariabelen:

Alle patiënten die ten minste één dosis van het studiegeneesmiddel / de studiegeneesmiddelen hebben gekregen, worden op beschrijvende wijze geëvalueerd op veiligheid. De veiligheidsanalyse omvat tabellering van het type (met behulp van de verklarende woordenlijst van het Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]) en de frequentie van alle AE's (ongewenste voorvallen). Geneesmiddelgerelateerde AE's, ernstige AE's (SAE's) en vroegtijdige beëindiging vanwege AE's worden eveneens vermeld, evenals AE's op ernst, uitkomst en genomen maatregelen.

Er dienen incidentietabellen te worden gepresenteerd voor alle AE's tot zeven dagen na het einde van de behandeling en voor SAE's tot het bezoek op dag 28. Alle laboratoriumgegevens worden geanalyseerd met behulp van beschrijvende statistiek waaronder identificatie van laboratoriumgegevens buiten het normale bereik.

De percentages voor orgaanfalen worden eveneens vermeld per patiënt en per specifiek type orgaan.

De mortaliteit tijdens de behandelingsperiode en bij het bezoek op dag 15 en dag 28 wordt vermeld.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelstellingen zijn het evalueren van de werkzaamheid van BAY 41-6551 (in vergelijking met placebo) zoals gemeten door:

- * Het aantal dagen op mechanische beademing
- * Het aantal IC-dagen op dag 28
- * Het totale aantal dagen gramnegatieve intraveneuze (i.v.) antibiotica per patiënt
- * CPIS-wijzigingen tot en met TOC
- * De klinisch-recidiefpercentages op dag 28
- * De mortaliteit door alle oorzaken tijdens de behandeling, op dag 15 en op dag 28
- * Het aantal ziekenhuisdagen op dag 28

De secundaire microbiologische doelstellingen zijn vergelijkingen (BAY 41-6551 in aerosolvorm vergeleken met de placebo) van de:

- * microbiologische-responspercentages per pathogeen bij het TOC-bezoek
- * microbiologische-responspercentages per patiënt bij het TOC-bezoek
- * microbiologisch-recidiefpercentages bij het TOC-bezoek en het bezoek op dag 28
- * optreden van nieuwe pathogenen van de ademhalingswegen tijdens de behandelingsperiode
- * optreden van resistentie bij baselinepathogenen bij patiënten met aanhoudende infectie of kolonisatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Amikacine is een semi-synthetische aminoglycoside antibioticum afgeleid van kanamycine A met in vitro activiteit tegen Gram-negatieve aërobe bacteriën, met name deze met verhoogde weerstand geassocieerd met in het ziekenhuis opgelopen infecties. Het wordt intraveneus toegediend (IV) of intramusculair (IM) voor de behandeling van infecties veroorzaakt door Gram-negatieve micro-organismen. Aerosol levering van amikacine inhalatie-oplossing biedt een aantrekkelijke aanvullende therapeutische optie voor systemische, IV of IM behandeling van lagere luchtweginfecties omdat het de systemische blootstelling minimaliseert tijdens directe levering van amikacine naar de plaats van infectie. Antibiotica in aerosolvorm zijn toegediend geweest als aanvullende therapie bij mechanisch geventileerde patiënten met diepe longinfecties, in het bijzonder hospital-acquired pneumonia (HAP), ventilator-associated pneumonia (VAP), en ventilator-associated tracheabronchitis. Pogingen om aerosol antibiotica therapieën te verbeteren werden gehinderd door lage efficiëntie van pulmonale drug delivery met conventionele vernevelaars aangesloten aan ventilator circuits.

Doel van het onderzoek

Evalueren van de werkzaamheid (superioriteit) en veiligheid van BAY 41-6551 zoals gemeten door vergelijking van het klinische-genezingspercentage voor BAY 41-6551 in aerosolvorm, toegediend via het PDDS klinische hulpmiddel, met dat van een placebo (fysiologische zoutoplossing) bij het 'Test-of-Cure' (TOC0, controletest)-bezoek bij patiënten met microbiologisch bevestigde gramnegatieve pneumonie.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter studie ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van een 10 kalenderdagen (20 doses) durende behandeling met BAY 41-6551 400 mg in aerosolvorm (amikacine als vrije base), om de 12 uur, vergeleken met de placebo (fysiologische zoutoplossing) als ondersteunende therapie bij geïntubeerde en mechanisch beademde patiënten met gramnegatieve pneumonie. Alle patiënten krijgen 10 dagen lang parenterale antibiotica volgens de ATS/IDSA-richtlijnen van 2005 voor de behandeling van HAP, VAP of HCAP. Patiënten die worden geëxtubeerd voordat zij de volledige aerosolbehandeling hebben voltooid (10 kalenderdagen als de eerste dosis vóór de middag wordt toegediend of 11 kalenderdagen als de eerste dosis na de middag wordt toegediend [20 doses]) gaan door met aerosolbehandeling met de handheld adapter. Zeven tot tien dagen na het voltooien van de 10 dagen aerosolbehandeling worden de patiënten geëvalueerd op klinische respons. De beoordeling wordt gebaseerd op de resultaten van de röntgenopnamen van de borstkas, CPIS-scores, gebruik van antibioticatherapie en overleving.

Onderzoeksproduct en/of interventie

BAY 41-6551/placebo wordt in aërosolvorm via het PDDS klinisch inhalatiesysteem toegediend bij geïntubeerde en mechanisch beademde patiënten met gramnegatieve pneumonie als ondersteunende therapie van de antimicrobiële behandeling volgens de zorgstandaard, volgens de richtlijnen uit 2005 van de American Thoracic Society (ATS)/Infectious Diseases Society of America (IDSA) voor de behandeling van Hospital-Acquired Pneumonia (HAP), Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) of Healthcare-Associated Pneumonia (HCAP)

Inschatting van belasting en risico

Volgende onderzoeken worden uitgevoerd:

- Lichamelijk onderzoek, vitale functies (bloeddruk, hartslag, ademhalingsfrequentie en temperatuur), lengte en gewicht: 10x Treatment Visit (i.e. Dag 1 tot Dag 10)
- Beoordeling klinische tekenen en symptomen van longontsteking: 1X at Screening, 10x Treatment Visit (i.e. Day1 until Day 10), 1X Premature Discontinuation Visit, 1X Test of Cure (TOC) Visit, 1X Late FU Visit
- Thorax X-Ray: 1X at Screening, 1X Dag 1, 1X Dag 3, 1X Dag 5, 1X Dag 7, 1X Dag 10 (End of Treatment Visit), 1X Premature Discontinuation Visit, 1X Test of Cure Visit, 1X Late FU Visit

De patiënt ondervindt hierbij geen ongemak, maar wordt blootgesteld aan een zeer geringe hoeveelheid straling. Bestralingsrisico's zijn passend bij zaalroutine.

- Urine of Serum zwangerschapstest: 1X at Screening
- Bloedafname voor Hematologie / Serum Biochemie en Urinestaal voor analyse: 1X at Screening, 1X Dag 1, 1X Dag 3, 1X Dag 5, 1X Dag 7, 1X Dag 10 (End of Treatment Visit), 1X Premature Discontinuation Visit, 1X Test of Cure (TOC) Visit, 1X Late FU Visit
- Bloedafname voor Serum creatinine: 10x Treatment Visit (i.e. Dag1 tot Dag 10)
- Bloedafname voor Serum amikacin bepaling: 10x Treatment Visit (i.e. Dag 1 tot Dag 10)
- Aerobe bloedcultuur: 1X at Screening (als het resultaat positief is, te herhalen zoals nodig, Dagen 1, 3, 5, 7, 10, Test of Cure Visit, Late FU Visit, tot negatief)
- Bloedafname voor arteriële bloedgasen Of Pulsoximetrie: 1X at Screening, 1X Dag 1, 1X Dag 3, 1X Dag 5, 1X Dag 7, 1X Dag 10 (End of Treatment Visit), 1X Premature Discontinuation Visit, 1X Test of Cure (TOC) Visit, 1X Late FU Visit

Eventuele nevenwerkingen te verwachten bij bloedafname: ongemak, pijn, bloeding, een brandend gevoel, duizeligheid, flauwvallen of blauwe plekken op de afnameplaats. Er bestaat tevens een klein risico op plaatselijke infectie. De totale hoeveelheid bloed die wordt afgenomen op één studiedag is ongeveer 25 ml. De maximale hoeveelheid bloed die wordt afgenomen in de loop van de gehele studie is ongeveer 220-230 ml.

- Afname respiratoir staal (zoals sputum en broncho-alveolair lavage) voor Gramkleuring en kweek: 1X at Screening, 1X Dag 1, 1X Dag 3, 1X Dag 5, 1X Dag 7, 1X Dag 10 (End of Treatment Visit), 1X Premature Discontinuation Visit, 1X Test of Cure (TOC) Visit, 1X Late FU Visit
- Afname pleuravocht voor kweek: 1X at Screening (if the result is positive, to be repeated as needed , Dagen 1, 3, 5, 7, 10, Test of Cure Visit, Late FU Visit, tot negatief)
- Studiemedicatie: 10x Treatment Visit (i.e. Dag 1 tot Dag 10), 20 doses in totaal nl. om de 12 uur.

Er is zeer weinig bekend over welke risico's amikacine als aërosol kan hebben, omdat amikacine niet heel vaak op deze manier aan patiënten is toegediend.

Wat wel bekend is, is het type bijwerkingen dat amikacine kan hebben wanneer het intraveneus of intramusculair wordt gegeven: huiduitslag, koorts, hoofdpijn, een tintelend gevoel, trillingen, misselijkheid, braken, eosinofilie, gewrichtspijn, anemie en lage bloeddruk. Verder kunnen er ernstige bijwerkingen optreden, waaronder nefrotoxiciteit, ototoxiciteit, neurotoxiciteit, paresthesie en dysesthesie. Er kunnen gehoorproblemen optreden na het staken van de behandeling met amikacine. In het geval van gehoorverlies kan deze bijwerking blijvend zijn. Systemische toediening van amikacine kan in zeldzame gevallen ook leiden tot blokkade van de neuromusculaire prikkeloverdracht en verlamming van de ademhaling. Het risico hiervan is groter bij patiënten die ook anesthetica en neuromusculaire blokkers krijgen. Gelijktijdig gebruik van amikacine met krachtige diuretica zoals ethacrynezuur

of furosemide dient te worden vermeden aangezien diuretica zelf kunnen leiden tot ototoxiciteit. Verder kunnen diuretica bij intraveneuze toediening de ototoxiciteit van amikacine verhogen.

Meer dan 100 patiënten en gezonde vrijwilligers hebben de geïnhaleerde vorm van amikacine gekregen via het PDDS-hulpmiddel, in vier klinische studies. De geïnhaleerde amikacine werd bij deze personen goed verdragen en de risico's ervan waren laag. Mogelijke reacties op deze toedieningsmethode is bronchospasme en een verslechtering van de nierfunctie.

Zoals voor alle medicatie geldt, bestaat er altijd een risico, hoe klein ook, op ernstige allergische reacties, die kunnen optreden binnen 24 uur na het gebruik van de medicatie, zoals ernstige jeuk, ademhalingsproblemen en ademhalingsinsufficiëntie die kan leiden tot overlijden.

Wanneer medicatie rechtstreeks in de long wordt toegediend, bestaat er een kans dat dit kan leiden tot irritatie van de bovenste luchtwegen en de longen, met hoesten of een piepende ademhaling en/of ademhalingsproblemen als gevolg.

- Late Follow-up Questionnaire: 1X Late FU Visit

Deze vragenlijst zoals beschreven in het Protocol hoofdstuk 15.6 wordt opgenomen in het CRF en vragen zullen door de onderzoeksarts direct ingevuld worden in het CRF. Dit zal gebeuren tijdens de Late Follow-Up visite met de patiënt ofwel telefonisch. Deze vragenlijst is een leidraad voor de onderzoeksarts om hem te helpen bij het verzamelen van alle relevante gegevens over de patiënt tijdens de Late Follow-Up visite/telefonisch gesprek. De patiënt zal deze vragenlijst niet zelf direct invullen.

Contactpersonen

Publiek

Bayer

Kaiser-Wilhelm-Allee 51368
Leverkussen 51368
DE

Wetenschappelijk

Bayer

Kaiser-Wilhelm-Allee 51368
Leverkussen 51368

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)

Voor deze studie worden volwassen patiënten geselecteerd van 18 jaar en ouder, die gehospitaliseerd zijn, die pneumonie hebben die vermoedelijk of bevestigd werd veroorzaakt door gramnegatieve organismen en die geïntubeerd en mechanisch geventileerd zijn. In alle patiënten waar het pathogeen vermoedelijk Gram-negatief is, moet dit worden bevestigd van zodra de resultaten van de kweek beschikbaar zijn. Patiënten met microbiologisch bevestigde pneumonie zijn patiënten van wie een gramnegatief organisme is gekweekt op basis van een geschikt specimen van de ademhalingswegen daterend van vóór de behandeling.

De belangrijkste inclusiecriteria zijn:

- * mannen en niet-zwangere vrouwen die geen borstvoeding geven, van 18 jaar of ouder
- * geïntubeerd en mechanisch beademd
- * diagnose van pneumonie, gedefinieerd als aanwezigheid van een nieuw of progressief infiltraat op een röntgenopname van de borstkas
- * aanwezigheid van gramnegatief organisme/gramnegatieve organismen door gramkleuring of kweek van specimen van de ademhalingswegen voor de behandeling, of vermoedelijke gram negatief pathogeen
- * verminderde zuurstoftoevoer
- * Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) ≥ 6
- * De aanwezigheid van een MDR organisme in een pre-behandeling specimen OF ten minste twee risicofactoren voor MDR organismen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

De belangrijkste exclusiecriteria zijn:

- *een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor amikacine of andere aminoglycosiden,
- *heeft op het moment van toediening van de eerste dosis van het studie geneesmiddel gedurende meer dan 48 uur systematisch antibioticabehandeling voor gramnegatieve pneumonie gekregen

Uitzondering: Systematische antibiotica behandeling voor meer dan 48 uur voor een Gram negatieve infectie voor de toediening van de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel is toegestaan als de infectie werd veroorzaakt door pathogenen die resistent zijn voor het antimicrobiële middel(en) dat wordt gebruikt, of wanneer de pneumonie van de patiënt verergerd.

- *heeft primaire longkanker (waaronder patiënten met een kleincellig longcarcinoom of een niet-kleincellig longcarcinoom en patiënten met onbekende histologie) of andere naar de longen gemetastaseerde maligniteit of andere bekende endobronchiale obstructies.

Uitzondering: Patiënten met volledige resectie van een niet-kleincellig longcarcinoom komen in aanmerking voor de studie.

- *bekende of vermoede actieve tuberculose, cystische fibrose, humaan immunodeficiëntievirus (hiv)-infectie met CD4-telling < 200 cellen/mm³ of invasieve schimmelinfectie van de long, longabces of emfyseem

- *bekende of vermoede bacteriëmie secundair aan Staphylococcus aureus

- *bekende of vermoede neuromusculaire aandoeningen zoals myasthenia gravis of parkinsonisme

- *heeft in de voorafgaande vijf dagen een beroerte gehad

- *een positieve urinezwangerschapstest en/of serum-beta-hCG (humaan choriongonadotrofine)-zwangerschapstest.

- *brandwonden over meer dan 40% van het totale lichaamsoppervlak

- *patiënten met serumcreatinine > 2 mg/dl (177 µmol/l) Uitzondering: patiënten met serumcreatinine > 2 mg/dl (177 µmol/l) die worden behandeld met continue niervervangende therapie (continue venoveneuze hemofiltratie [CVVH] en continue venoveneuze hemofiltratie met dialyse [CVVH-D]) of dagelijkse hemodialyse krijgen de behandeling met het studiegeneesmiddel in aerosolvorm

- *neutropenie (absolute neutrofielentelling bij screening [ANC] < 103 neutrofielen/mm³)

- *heeft mechanische beademing gekregen gedurende > 28 dagen

neemt deel aan of heeft deelgenomen aan andere interventionele onderzoeksstudies in de laatste 28 dagen vóór de studiebehandeling

- *het risico van snel fatale ziekte en overlijden binnen 72 uur of andere concomitante aandoeningen niet gerelateerd aan VAP (Ventilator-Associated Pneumonia, beademingsgerelateerde pneumonie) die, naar de mening van de onderzoeker, het voltooien van de studie-evaluaties en de studiebehandeling uitsluiten

- *stamceltransplantatie

- *patiënten met gedocumenteerde Legionella-infectie (bijv. Legionella-pneumonie)

- *heeft een Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II)-score < 10

- *patiënten die een veno-veneuze extracorporale circulatie membraanoxygenatie (V-V ECMO) krijgen

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-06-2014
Aantal proefpersonen:	9
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Systeem voor het toedienen van longmedicatie (PDDS klinisch)
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Niet van Toepassing
Generieke naam:	Amikacin Sulfaat 1:1.8 Oplossing voor Inhalatie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2014

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2017
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	EUCTR2008-000906-35-NL
CCMO	NL43977.091.13