

Vroegtijdige wisseling naar orale therapie met een lage risico Staphulococcus aureus infectie in de bloedbaan

Gepubliceerd: 02-10-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

De primaire doelstelling van de studie ook om aan te tonen dat orale switch therapie (OST) net zo veilig en effectief als intraveneuze standaard therapie (IST) . Dit zal worden bereikt door het vergelijken van de hoeveelheid SAB gerelateerde...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44940

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SABATO: Staphylococcus aureus Bacteremie Antibioticum Behandel Opties

Aandoening

- Bacteriële infectieziekten

Synoniemen aandoening

bacteriële infectie, resistente bacterien

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: University of Düsseldorf

Overige ondersteuning: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bloedbaan, Infectie, Staphylococcus aureus, Therapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat waar naar gekeken zal worden zijn SAB gerelateerde complicaties. Deze weerspiegelen de succes ratio van de antimicrobiele therapie in het voorkomen van latere complicaties. Hieronder vallen zowel terugkerende SAB als diepgewortelde S. aureus infecties binnen 90 dagen na de start van de behandeling en is dus de meest geschikt klinische uitkomstmaat.

Microbiologisch succes is wordt soms aangetoond d.m.v. een negatieve bloedkweek die bewijst dat het medicijn werkt. Omdat onze patiënten groep al reeds 7 dagen behandeld zijn met een antibioticum voordat er gerandomiseerd wordt, wordt er verwacht dat >99% van de bloedkweken (verkregen op EOT) negatief zullen zijn. Om deze reden is "microbiologisch succes" niet verkozen als uitkomstmaat.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksvariabelen/uitkomsten waar naar gekeken zal worden zijn:

- de lengte van opname in het ziekenhuis (dit geeft het voordeel voor de patiënten weer die overgestapt zijn naar orale medicatie)
- 14 en 30 daagse overleving en complicaties gerelateerd aan de i.v. therapie (bijv. chemische of septische (thrombo-)phlebitis) zullen bepaald worden

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De toenemende resistentie tegen antimicrobiële middelen is erkend als een belangrijk gezondheidsprobleem wereldwijd, dat zelfs verergerd door het ontbreken van nieuwe antimicrobiële middelen. Deze dreiging onderstreept de noodzaak om de klinische bruikbaarheid van bestaande antimicrobiële middelen te maximaliseren, o.a. door het optimaliseren van de behandelingsduur.

Staphylococcus aureus bloedbaan infectie (SAB) is een belangrijke oorzaak voor langdurige antimicrobiële therapie. Met een geschatte incidentie van 25 gevallen per 100.000, komt dit neer op ongeveer 200.000 gevallen per jaar in Europa. Recente gegevens voor West-Europa tonen een ruwe mortaliteit van 20-30% (in het ziekenhuis of 30-dagen mortaliteit) bij patiënten met een SAB. In veel gevallen kan SAB worden genezen door antimicrobiële therapie. Echter, SAB onderscheidt zich van andere infecties in het bloed ten opzichte van de SAB-gerelateerde complicaties: recidieven, lokale uitbreiding en veruitgezaaide foci komen voor bij ongeveer 2-25% van de infecties. Daarom is de standaardbehandelingsduur aanzienlijk langer dan in andere bloedsomloopbesmettingen. Een kuur van ten minste 14 dagen van intraveneuze antibiotica wordt beschouwd als de standaardtherapie bij "ongecompliceerd SAB". In het algemeen wordt ongecompliceerd SAB gedefinieerd door de afwezigheid van: gemeenschaps overname, huidonderzoek bevindingen suggereren acute systemische infectie, positieve follow-up bloed culturen en aanhoudende koorts bij 72h. Kortere kuren van de intraveneuze behandeling worden momenteel niet aanbevolen wegens het ontbreken van gedegen klinisch bewijs. De SABATO studie zal specifiek dit probleem aanpakken en onderzoekt de effectiviteit en veiligheid van een verkorte kuur van i.v. therapie bij patiënten met een laag risico van SAB-gerelateerde complicaties. Deze studie brengt specifieke risico's voor de patiënt. Een kortere duur van effectieve antimicrobiële therapie kan leiden tot terugkerende SAB, lokale verspreiding van de infectie, of hematogene verspreiding van *S. aureus* met als gevolg een diepgewortelde infectie. Om het risico te minimaliseren, is een populatie van patiënten met een zeer laag risico van SAB-gerelateerde complicaties beschreven door strikte exclusie criteria. Deze populatie is gevalideerd door het gebruik van gegevens van twee prospectieve cohortstudies. Uit de gegevens van de Instinct (Invasive Staphylococcus aureus Infectie Cohort) studie blijkt een lage incidentie van SAB-gerelateerde complicaties in laag-risico patiënten (3%, 4 van de 135 patiënten). Een pilot-studie voor de SABATO studie met 236 SAB patiënten uit 10 Duitse studie centra met een zeer laag risico op complicaties bij deze patiënten: slechts 1 van de 89 patiënten hadden een SAB-gerelateerde complicatie. Verkorte of vroege intraveneuze orale switch behandelingsstrategieën zijn met succes al toegepast op andere infectieziekten zoals nosocomiale pneumonie, meningokokken ziekte en febriële neutropenie. Deze therapieën geven een **kortere intraveneuze antimicrobiële behandeling en

bieden mogelijkheden voor vervroegd ontslag uit het ziekenhuis . Dit op zijn beurt verhoogt de levenskwaliteit van de patiënten , vermindert behandelingskosten , vermindert het risico van nosocomiale infecties en helpen om antimicrobiële resistentie ontwikkeling en verspreiding verminderen . De SABATO studie is de eerste gerandomiseerde gecontroleerde trial voor vroegtijdig orale switch therapie bij SAB .

De hypothese is dat een omschakeling van intraveneuze naar orale antimicrobiële therapie niet inferieur is aan de standaard intraveneuze therapie bij patiënten met een laag risico SAB .

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van de studie ook om aan te tonen dat orale switch therapie (OST) net zo veilig en effectief als intraveneuze standaard therapie (IST) . Dit zal worden bereikt door het vergelijken van de hoeveelheid SAB gerelateerde complicaties (relapsing SAB , diepgewortelde infectie met *S. aureus* , of sterfte aan SAB) binnen 90 dagen Laag risico SAB manifesteert zich meestal bij patiënten met comorbiditeit . Overleving is meestal gerelateerd aan een onderliggende ziekte en werd hierom niet als primair eindpunt gekozen. Echter, dood door SAB is wel opgenomen als primair eindpunt . Dood zonder SAB als oorzaak zal zorgvuldig worden geëvalueerd en vergeleken .

De tweede doelstelling is het potentiële voordeel voor de patiënt te meten . Dit wordt bereikt door het evalueren van de opnameduur na de eerste positieve bloedkweek en complicaties van intraveneuze therapie . Een aanzienlijk aantal patiënten die de OST krijgen, zouden eerder uit het ziekenhuis ontslagen kunnen worden omdat iv niet meer nodig is. Dit zal de risico's verbonden aan ziekenhuisopname en iv therapie verminderen (katheter-gerelateerde infecties , veneuze trombose , en septische tromboflebitis) en zal waarschijnlijk de kwaliteit van leven van patiënten bevorderen.

Onderzoeksopzet

Fase III , multicenter , open-label , gerandomiseerde, gecontroleerde , non-inferioriteit studie met een totaal van geïncludeerde 430 patiënten.

Het proces begint met de eerste patiënt bezoek en eindigt bij het laatste bezoek van de laatste patiënt . Individuele patiënten gaan door een screening , interventie en follow-up fase .

Onderzoeksproduct en/of interventie

1) Patiënten met SAB worden gemeld door de microbiologische afdeling aan de hoofdonderzoeker . 2) Individuele patiënten met SAB worden gescreend op mogelijke deelname. De interventie fase (7-9 dagen) begint wanneer patiënten toestemming heeft

gegeven en voldoet aan alle in- en exclusie criteria. De duur van de interventie fase is afhankelijk van hoe lang patiënten passende pre-randomisatie antimicrobiële therapie hebben ontvangen. Alle patiënten zullen een totale kuur van 14 dagen met een geschikte antimicrobiële therapie te ontvangen. Bijv. een patiënt die voor de randomisatie vijf dagen antimicrobiële therapie heeft ontvangen zal daarna nog negen dagen OST of IST ontvangen. Patiënten die OST ontvangen, kunnen nog voor het einde van de behandeling (EOT) worden ontslagen uit het ziekenhuis. Patiënten op IST kunnen alleen worden ontslagen wanneer er een OPAT (ambulante parenterale antimicrobiële therapie) mogelijkheid bestaat. De follo -up fase begint bij EOT en eindigt 90 dagen na de eerste positieve bloedkweek . Patiënten die nog in het ziekenhuis liggen worden bezocht op de afdeling om de follow-up informatie te verzamelen. Ontslagen patiënten worden via een telefonisch interview gecontacteerd op dag 85-99 .

Inschatting van belasting en risico

Deze studie brengt extra risico met zich mee voor de patiënt. een kortere behandelingsperiode met effectieve antibiotica kan leiden tot een terugkerende SAB, lokale verspreiding van de infectie of hematogene verspreiding van S. aureus wat kan resulteren in diepgewortelde infectie. Om dit risico zo veel mogelijk te minimaliseren, wordt een een patiënten populatie gebruikt met een zeer lage kans om SAB gerelateerd complicaties. Dit wordt bewerkstelligd d.m.v. strenge exclusie criteria.

Hiertegenover staat dat de kwaliteit van het leven om hoog kan gaan, lagere ziekenhuis kosten, kleiner risico op nosocomiale infecties en het kan de ontwikkeling en verspreiding van antimicrobiële resistentie verminderen.

Contactpersonen

Publiek

University of Düsseldorf

Universitätsstr. 1
Düsseldorf 40225
DE

Wetenschappelijk

University of Düsseldorf

Universitätsstr. 1
Düsseldorf 40225
DE

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)

> 18 jaar, niet wilsonbekwaam, schriftelijke toestemming, bloedkweek positief voor *S. aureus* niet veroorzaakt door besmetting

Negatieve follow-up bloedkweek binnen 24-96 uur na het starten van een adequate antimicrobiële therapie

5-7 volle dagen geschikte intraveneuze antimicrobiële therapie voorafgaand aan randomisatie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Polymicrobiële bloedbaan infectie

Recente geschiedenis van een eerdere SAB (binnen 3 maanden)

Resistentie van *S.aureus* tegen alle mondelinge of alle intraveneuze drugs

Geplande behandeling met geneesmiddelen tegen *S. aureus* (PCP profylaxe)

Tekenen en symptomen van gecompliceerde SAB (diepgewortelde focus, septische shock binnen 4 d , langdurige bacteriëmie , koorts (> 38C) twee keer binnen 48 uur voor randomisatie

Niet verwijderbaar vreemd lichaam (indien niet binnen 2 dagen of meer voor randomisatie verwijderd): hartklep, vasculair transplantaat, VA shunt.

Aanwezig van een vorm van prothese/vreemd lichaam (indien niet minstens binnen 2 dagen verwijderd voor randomisatie) is geen exclusie criterium indien wordt voldaan aan de volgende eisen: plaatsing is minstens 6 maanden geleden en katheter infectie, huid en weefsel infectie of chirurgische wond infectie is aanwezig en gewricht ontsteking is uit te sluiten (geen klinische symptomen voor).

De aanwezigheid van een pacemaker of AICD (niet verwijderd binnen 2 dagen of eerder voor randomisatie) is geen exclusie criterium indien de volgende condities aanwezig

zijn: pacemaker/AICD is minstens 6 maanden geleden geïmplant, katheter infectie, huid en weefsel infectie of chirurgische wond infectie is aanwezig en er zijn geen klinische symptomen voor geïnfecteerde endocarditis, ook niet n.a.v. echocardiografie en geen hartzakje infectie (geen klinische aanname voor).

Het niet kunnen verwijderen van een intravasculaire katheter die aanwezig was wanneer de eerste positieve bloedkweek plaats vond binnen 4 dagen na de eerste positieve bloedkweek. Ernstig lever falen: Geen exclusie criterium indien katheter infectie, huid en weefsel infectie of chirurgische wond infectie is aanwezig.

eind stadium nier falen: Geen exclusie criterium indien katheter infectie, huid en weefsel infectie of chirurgische wond infectie is aanwezig en er zijn geen klinische symptomen voor geïnfecteerde endocarditis, ook niet n.a.v. echocardiografie en in patiënten met een hemodialyse shunt met een niet verwijderbaar gedeelte (bijv. PTFE loop). Geen symptomen van een shunt infectie.

Ernstige immunodeficiëntie (bijv. neutropenie, hoge dosis steroïden therapie, immunosuppressieve combinatietherapie, biologische (laatste jaar, hematopoietische stamceltransplantatie, orgaantransplantatie)

Levensverwachting < 3 maanden

Onvermogen om orale geneesmiddelen in te nemen

Slechte naleving van medicatie

Deelname aan andere interventionele studies

Zwangerschap / borstvoeding

Voor vrouwen: Het niet gebruiken van zeer effectieve anticonceptie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-01-2016

Aantal proefpersonen: 60
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cefazoline
Generieke naam:	Cefazoline
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cubicin
Generieke naam:	Daptomycine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Flucloxacilline
Generieke naam:	Flucloxacilline
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vancomycine
Generieke naam:	Vancomycine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Zyvoxid
Generieke naam:	Linezolid
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-05-2015
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-12-2017
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	EUCTR2013-000577-77-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01792804
CCMO	NL48081.041.14

Resultaten

Einddatum onderzoek:	31-03-2020
Datum resultaten gemeld:	14-03-2022
Totaal aantal deelnemers:	60

Samenvatting resultaten

Trial is onging in other countries

Datum eerste publicatie onderzoek

14-06-2021