

Korte versus lange behandeling met een carbapenem voor onverklaarde koorts tijdens hoog risico neutropenie bij hematologische patiënten: een gerandomiseerde non-inferiority studie

Gepubliceerd: 29-10-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Te onderzoeken of korte antibiotische behandeling (gedurende 3x24 uur) met een anti-pseudomonale carbapenem (imipenem-cilastine of meropenem) veilig (non-inferieur) is ten aanzien van het falen van de behandeling in vergelijking met lange...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47609

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SHORT-trial

Aandoening

- Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)
- Bacteriële infectieziekten

Synoniemen aandoening

neutropene koorts

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: VUmc

Overige ondersteuning: ZonMW en FondsNutsOhra

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: antibiotisch stewardship, carbapenem, hemato-oncologie, neutropene koorts

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is het percentage patiënte met falen van de behandeling.

Falen wordt gedefinieerd als:

1. Het voorkomen van 1 van de volgende gebeurtenissen na 3x24uur en voor 9x24uur

na start van de behandeling met een carbapenem:

- Een klinisch of microbiologisch gedocumenteerde carbapenem-gevoelige infectie.

- Het heroptreden van koorts na eerder koortsvrij te zijn geweest. In het geval

dat er op basis van klinische gronden twijfel is of de oorzaak van de koorts

infectieus is wordt dit als falen gezien.

2. Het optreden van dood, ARDS/ respiratoire insufficiëntie, septische shock

(systolische bloeddruk <90mmHg en oligurie <500mL/dag)) door elke oorzaak tot

het einde van de neutropenie.

NB: Het optreden van fungale, virale of carbapenem-ongevoelige

(inherent/verworven) bacteriële infectie wordt niet als therapiefalen gezien.

Voorbeelden van inherent carbapenem-ongevoelige bacteriën zijn: E. faecium,

commensale huidflora (ie. CNS), MRSA, Legionella spp., S. maltophilia,

Burkholderia cepacia, Chlamydia spp, Chlamydophila spp., Mycoplasma spp.,

Ureoplasma urealyticum.

Secundaire uitkomstmaten

1. Therapiefalen (zoals gedefinieerd als in het primaire eindpunt) vanaf 9 t/m 14x24uur na start van de behandeling met een carbapenem.
2. Alle mortaliteit tussen 3x24uur na start van de behandeling en einde van de neutropenie.
3. Infectie-gerelateerde mortaliteit 3x24uur na start van de behandeling en einde van de neutropenie.
4. Alle mortaliteit binnen 30 dagen na einde van de neutropenie.
5. Infectie-gerelateerde mortaliteit binnen 30 dagen na einde van de neutropenie.
6. Falen van de behandeling, gedefinieerd als de noodzaak om de antibiotische behandeling aan te passen na randomisatie, anders dan voor antibacteriële profylaxe.
7. De incidentie en prevalentie van alle klinisch en microbiologisch gedocumenteerde infecties.
8. Incidentie en prevalentie van infectie met Clostridium difficile tot 30 dagen na het einde van de neutropenie.
9. Opnameduur in dagen.
10. Tijd tot verdwijnen van koorts.
11. Totale aantal koortsepisodes in de neutropene periode.
12. Bacteriële resistentie in bloed- en surveillancekweken (inclusief MIC);
13. Kolonisatie van Candida spp in surveillancekweken;
14. Kosten van antimicrobiële therapie per opname.

15. Het percentage patiënten met een MASCC-score *21 en therapiefalen

(gedefinieerd als het primaire eindpunt)

16. Het percentage patiënten met mucositis en positieve bloedkweken of falen van de antibiotische behandeling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Periodes van koorts komen zeer regelmatig voor bij patiënten die intensieve chemotherapie krijgen vanwege een hematologische maligniteit. Meer dan 80% van de patiënten krijgt 1 of meer koortsepisodes na de eerste cyclus chemotherapie. Meer dan 80% van de patiënten ervaren 1 of meerder episodes van koorts na hun eerste lijn chemotherapie. In slechts 20-30% van de gevallen wordt een klinisch gedocumenteerde infectie gevonden. Meestal betreft het infecties van de huid, gastro-intestinaal stelsel of longen. In slechts 10-25% van de gevallen wordt een ziekteverwekker geïsoleerd uit het bloed. Huidige richtlijnen adviseren behandeling met zeer breed-spectrum antibiotica. De behandelduur varieert sterk, maar is vaak ten minste 9 dagen of tot de koorts of neutropenie verdwenen zijn. In 56% van de gevallen wordt helemaal geen ziekteverwekker gevonden en blijft de koorts zonder duidelijke oorzaak. Het gevolg van de huidige richtlijnen is het uitvoerig gebruik van antimicrobiële middelen, terwijl er geen wetenschappelijk bewijs is voor de optimale duur van antibacteriële therapie. Het lang voorschrijven van antibiotica induceert resistentie. Het voorschrijven van antibiotica tot het einde van de neutropenie is dan ook suboptimaal. Daarnaast is het kostbaar door verlengde opnameduur, meer kosten voor antibiotica en meer complicaties van het gebruik van antibiotica, zoals *Clostridium difficile* infectie of bijwerkingen.

Recent hebben observationele studies aanwijzingen laten zien dat het stoppen van de breed-spectrum antibiotica veilig is als na 3 dagen behandeling geen klinisch of microbiologisch vastgestelde infectie is gevonden. Daarentegen is er nog nooit een gerandomiseerde clinical trial verricht om dit te ondersteunen. Wij stellen daarom een gerandomiseerde clinical trial voor die onderzoekt of de empirische breed-spectrum antibiotica veilig kan worden gestaakt als na 3x24 uur geen bacteriële verklaring is gevonden voor de koorts. Deze studie vergelijkt of korte antibiotische behandeling (3x24 uur) veilig (non-inferieur) is ten aanzien van lange behandeling (ten minste 9x24uur) met een anti-pseudomonale carbapenem bij hematologische patiënten met onverklaarde hoog-risico neutropene koorts. Onze hypothese is dat een meer terughoudend gebruik van breed-spectrum antibiotica gedurende 3x24 uur non-inferieur is aan lange behandeling gedurende ten minste 9 dagen bij onverklaarde koorts bij

hematologische patiënten. Daarnaast verwachten wij minder multiresistente bacteriën, kosten en opnameduur.

Doel van het onderzoek

Te onderzoeken of korte antibiotische behandeling (gedurende 3x24 uur) met een anti-pseudomonale carbapenem (imipenem-cilastine of meropenem) veilig (non-inferieur) is ten aanzien van het falen van de behandeling in vergelijking met lange behandeling (gedurende tenminste 9x24uur) bij hoog-risico neutropene koorts bij hematologische patiënten die standaard antimicrobiële profylaxe krijgen.

Onderzoeksopzet

multicenter open-label gerandomiseerde non-inferiority clinical trial.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Bij de patiënten in de interventie-arm zullen de intraveneuze antibiotica gestaakt worden als er na 3 dagen geen klinische of microbiologische aanwijzingen zijn voor een bacteriële oorzaak van de koorts. Zij zullen dan hun standaard orale antibioticaprofylaxe hervatten. In de lange arm (controle) wordt de empirische antibiotica ten minste 9 dagen voortgezet en er moet ten minste 5 opeenvolgende dagen geen koorts zijn opgetreden. De behandeling duurt nooit langer dan 14 dagen als er onverklaarde koorts is.

Inschatting van belasting en risico

Bij patiënten in de korte behandelingsarm zullen de empirische antibiotica gestaakt worden als er geen klinisch, radiologisch of microbiologisch gedocumenteerde infectie is gevonden die verklaring geeft voor de koorts na 3 dagen behandeling. De patiënt zullen hierna hun standaard orale antimicrobiële profylaxe hervatten. Er is een kleine kans dat de bacteriële infectie ontstaat na het staken van de antibiotica. Omdat neutropene patiënten kwetsbaarder zijn voor infectieziekten, is er een grotere kans dat een bacteriëmie gecompliceerder verloopt, dan bij patiënten met normale immuniteit.

Contactpersonen

Publiek

VUmc

De Boelelaan 1117

Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

VUmc

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
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)

1. Patienten met een hematologische maligniteit die behandeld worden met cytotoxische chemotherapie of stamceltransplantatie.
2. Hoogrisico neutropenie.
3. Koorts
4. Leeftijd van 18 jaar of ouder;
5. Ondertekend informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Contra-indicaties voor het gebruik van imipenem-cilastatine of meropenem zoals allergie, ernstige bijwerkingen of eerdere microbiologische kweken met carbapenem ongevoelige microorganismen.
2. Corticosteroïdgebruik van meer dan 10mg prednisolon per dag of equivalent gedurende te

minste 3 dagen gedurende de afgelopen 7 dagen.

3. Klinisch of microbiologisch vastgestelde infectie.

4. Symptomen van septische shock (systolische bloeddruk <90mmHg niet reagerend of intraveneuze vulling en/of oligurie (urineproductie <500mL/dag)).

5. Eerdere deelname aan dit onderzoek in dezelfde neutropene periode.

6. Ernstige ziekte waarvoor opname op de intensive care is geïndiceerd.

7. Wilsonbekwaamheid.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-12-2014
Aantal proefpersonen:	276
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	meropenem
Generieke naam:	meropenem
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	tienam
Generieke naam:	imipenem-cilastatine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-10-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-01-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-04-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-01-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-01-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-02-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-03-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-03-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-03-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2014-001546-25-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02149329
CCMO	NL48960.029.14