

Meteen de juiste dosis: gerandomiseerde klinische trial

Gepubliceerd: 28-05-2018 Laatste bijgewerkt: 15-02-2024

Het evalueren van de invloed van het gebruik van AutoKinetics software op het bereiken van farmacokinetische en klinische eindpunten op de Intensive Care.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53354

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Meteen de juiste dosis: gerandomiseerde klinische trial

Aandoening

- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

bloedvergiftiging, infectie, infectieziekten, Sepsis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Antibiotica, Farmacometrie, Gepersonaliseerde geneeskunde, Voorspelling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten: Behalen van 100%-T_{>4MIC} in de eerste 24 uur voor beta-lactam antibiotica, AUC/MIC>400 voor vancomycine en AUC/MIC > 125 voor ciprofloxacin.

Secundaire uitkomstmaten

Tijd tot behalen PK doelen, behalen van PK doelen tijdens behandeling, behalen van klinische genezing, opnameduur op IC en totale duur in ziekenhuis, delta SOFA score na 96 uur, dagen los van ventilator/hemofiltratie/andere orgaan ondersteuning, IC/ziekenhuis/28 dagen/6-maanden mortaliteit, kwaliteit van leven bij ontslag en na 6 maanden (EQ-5D-5L), maatschappelijke kosten (iMTA MCQ en iMTA PCQ na 6 maanden), delier vrije dagen.

We zullen de naleving en de tevredenheid van de arts van het gebruik van AutoK beoordelen en onderzoeken of het gebruik ervan verband houdt met een toename van de kennis van PK / PD.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sepsis is een groot en groeiend probleem. In Nederland krijgen per jaar 15.000 patiënten ernstige sepsis en tot 30% van hen overlijdt, ondanks behandeling op intensive care (IC).

Snelle toediening van de juiste antibiotica in de juiste hoeveelheid is cruciaal. Maar doseren van antibiotica is erg lastig bij IC patiënten want hun

farmacokinetiek is ernstig verstoord. Toch gebruiken artsen bijna altijd standaarddoseringen antibiotica. Dit kan leiden tot toxiciteit bij overdosering en falen van de behandeling bij onderdosering.

Daarom hebben wij AutoKinetics (AutoK) software ontwikkeld. AutoK beoogt gebruik te maken van de grote hoeveelheid patiëntdata die op IC*s verzameld wordt in het elektronisch dossier, bijvoorbeeld over vochtbalans en orgaanfunctie. De software beoogt deze gegevens te gebruiken in farmacokinetische modellen en geeft zo snelle en precieze doseringsadviezen. AutoK draait op de computer aan bed. Het advies is daar dus al beschikbaar vóór de behandeling start en wordt continu aangepast aan ziektebeloop en therapie: echt gepersonaliseerd doseren. AutoK beoogt zo de dosering van antibiotica, morbiditeit en mortaliteit bij ernstige sepsis verbeteren. We willen AutoK testen in een klinische trial in twee centra (VUmc en OLVG). Hierbij randomiseren we patiënten met ernstige sepsis (n=42 per groep, per antibioticum) voor het al dan niet doseren middels AutoK. De hypothese is dat AutoK met behulp van farmacokinetische modellen vergeleken met standaard therapie adequatere antibiotica plasmaspiegels kan behalen. Hiermee beogen wij het doseren van antibiotica te verbeteren en daardoor een daling in mortaliteit en morbiditeit bij ernstige sepsis te bereiken. De verwachting dat door een kortere behandelduur AutoK een geschatte besparing van meer dan $\approx$ 50 miljoen per jaar kan opleveren, naast de verwachte winst in overleving en kwaliteit van leven.

Doel van het onderzoek

Het evalueren van de invloed van het gebruik van AutoKinetics software op het bereiken van farmacokinetische en klinische eindpunten op de Intensive Care.

Onderzoeksopzet

Multicenter, gerandomiseerde klinische superioriteit trial met twee parallelle groepen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In deze studie zullen wij twee groepen bestuderen: - Groep 1: standaard antibiotica therapie gebaseerd op de huidige klinische richtlijnen. Er zal gebruik worden gemaakt van therapeutisch drug monitoring (TDM) bij vancomycine, maar niet bij beta-lactam antibiotica en ciprofloxacin. De standaard antibiotica doseringen zijn: o OLVG: Vancomycine: Continue infusie 1000mg/24h Ciprofloxacin: 2 x 400mg Cefotaxim: 4 x 1000mg Meropenem: 3x 1000 mg o VUmc: Vancomycine: 1x 1000 mg Meropenem: 3 x 1000 mg Ceftriaxon: 1 x 2000 mg Ciprofloxacin: 3 x 400 mg In overeenstemming met lokale protocollen zal in het geval van een verdenking op atypische pneumonie, centrale zenuwstelsel infecties of endocarditis gebruik worden gemaakt van hogere doseringen. - Groep 2: Gepersonaliseerde antibiotica dosering op basis van advies van Autokinetics software. Dit advies wordt gegenereerd op

basis van PK modellen en klinische patiënten data afkomstig uit het EPD.

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke voordelen voor de proefpersoon zijn verbeterde klinische uitkomst als gevolg van betere antibiotica dosering. Verder, indien haalbaar en succesvol, kan geïndividualiseerde antibiotische dosering een belangrijke stap voorwaarts zijn bij de behandeling van sepsis, een belangrijke bron van wereldwijde morbiditeit en sterfte.

Geraamde risico's zijn klein gegeven AutoK's veiligheidsprofiel, doseringswaarschuwingen en verplichte dosisverificatie door de behandelende arts, zoals uiteengezet in het Investigational Medical Device Dossier. De last is beperkt tot extra bloedmonsters uit een bestaande lijn (6-10 monsters van 4 ml per antibioticum) en deelname aan follow-up vragenlijsten.

Wij zijn daarom van mening dat de voordelen opwegen tegen de risico's en lasten.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Leeftijd > 18 jaar
- Verdenking op / bevestigde infectie
- Verdenking op / bevestigde lactaat concentratie > 2 mM OF behandeling / geplande behandeling met vasopressoren
- Behandeling / geplande behandeling met een of meer van de volgende antibiotica: vancomycine, meropenem, ceftriaxon, ciprofloxacin, cefotaxim

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

geen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Enkelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	19-02-2018
Aantal proefpersonen:	420
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	AutoKinetics
-----------------	--------------

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cefotaxim PCH
Generieke naam:	Cefotaxim
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ceftriaxon Hikma
Generieke naam:	Cefriaxon
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ciprofoxacine Kabi
Generieke naam:	Ciprofloxacin
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Meropenem Fresenius Kabi
Generieke naam:	Meropenem
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vancomycine Xelia
Generieke naam:	Vancomycine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-01-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2018

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	2017-002478-37
CCMO	NL61682.029.17
Ander register	NTR kandidaat nummer 27792

Resultaten

Einddatum onderzoek: 02-02-2022
Totaal aantal deelnemers: 252

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries