

Naar dosisoptimalisering door farmacokinetische profilering van piperacilline/tazobactam in intensive care patienten

Gepubliceerd: 07-06-2013 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Om een voorspellend mathematisch farmacokinetisch model van piperacilline (en tazobactam zo snel als technisch mogelijk is) bij ernstig zieke patiënten te ontwikkelen, waardoor therapeutische drug monitoring in een volgende studie en idealiter het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39910

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Farmacokinetische profilering van piperacilline/tazobactam in IC patienten

Aandoening

- Bacteriële infectieziekten

Synoniemen aandoening

effect, infectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Farmacokinetisch, Intensive Care, Piperacilline-tazobactam, Therapeutic drug monitoring

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De totale gebonden plasmaconcentraties van piperacilline (en ongebonden plasmaconcentraties van piperacilline en tazobactam plasmaconcentraties indien mogelijk en haalbaar in ons laboratorium); PK parameters: APACHE II; doel is het bereiken van vooraf gedefinieerde microbiologische doelstellingen op basis van MIC's op verschillende tijdstippen van specifieke micro-organismen; microbiologisch resultaat; klinische uitkomst.

Secundaire uitkomstmaten

Beoordeling van de relatie tussen de farmacokinetische parameters en APACHE II score

- Om resultaat te evalueren in termen van ICU-sterfte, de sterfte op dag 28 na opname; doodsoorzaak; microbiologische succes (uitroeiing van P / T-gevoelige micro-organismen) of falen (ontwikkeling van de P / T-resistentie bij eerder gevoelige micro -organisme)
- Beoordeling van de betrouwbaarheid van de bepaling van de vrije fractie van P / T, de gebonden fractie en routinematig verzamelde parameters (bv. serumalbumine) - wanneer tazobactam concentratie metingen beschikbaar.
- Bepaling van de P / T-verhouding verandering in orgaanfalen-als tazobactam concentratie metingen beschikbaar.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Beta-lactam antibiotica zijn de meest voorgeschreven groep van antibiotica bij ernstig zieke patiënten op Nederlandse intensive care units (IC's). Suboptimale dosering van Beta-lactam is ongewenst, zowel op individueel niveau als op grotere schaal vanwege het gevaar van antimicrobiële resistentie. Een optimale dosering strategie verdient om die reden onze uiterste inspanning. Recente studies tonen aan dat conventioneel intermitterend toediening van Piperacilline-tazobactam (P/T), de meest gebruikte β -lactam in onze ICU, vaak leidt tot onvoldoende plasmaconcentraties in IC settings. Gezien het tijdsafhankelijke karakter van P/T, lijkt continue toediening na een oplaaddosis logischer, om voldoende resultaat te verwezenlijken. De beschikbare literatuur op dit gebied onderschrijft dit. Gezien de onvoorspelbare farmacokinetiek van de IC patiënt, zou een robuust farmacokinetisch model met therapeutische drug monitoring (TDM)) de patiënt waarschijnlijk ten goede komen.

Hypothese: Een betrouwbare farmacokinetisch model kan worden gemaakt door het beoordelen van medicamentspiegels na aanvang van continue infusie met P/T bij ernstig zieke patiënten. Het doel van dit model is, om in een vervolgstudie, betrouwbaar real-time TDM van continue P/T dosering bij ernstig zieke patiënten op onze afdeling te kunnen invoeren.

Doel van het onderzoek

Om een voorspellend mathematisch farmacokinetisch model van piperacilline (en tazobactam zo snel als technisch mogelijk is) bij ernstig zieke patiënten te ontwikkelen, waardoor therapeutische drug monitoring in een volgende studie en idealiter het scheppen van betere a priori dosering door maatwerk mogelijk wordt. Dit model zal worden bepaald door beoordeling van de totale gebonden plasmaconcentraties van piperacilline (en ongebonden plasmaconcentraties van piperacilline en tazobactam plasmaconcentraties indien haalbaar in ons laboratorium) tijdens continue dosering van P / T bij ernstig zieke patiënten, met en zonder continue veno -veneuze hemodialyse en beïnvloedende PK variabelen (bijv. creatinineklaring), en van de inter-individuele variabiliteit in het bereiken van een steady-state.

Onderzoekopzet

Prospectief, Observationele Single Center Cohort studie.

Inschatting van belasting en risico

Bloed zal worden afgenomen op vooraf gedefinieerde tijdstippen na toediening van het geneesmiddel (t = 0, t = 20 min, 40 min, 1 uur, 2 uur, 4 uur, 8 uur, 12 uur en daarna iedere 12 uur) in een hoeveelheid van 2 ml per keer via de arteriële lijn welke aanwezig is vanwege redenen buiten het studieprotocol. De patiënten worden behandeld volgens de laatste inzichten van standaardzorg en volgens het handelingsprotocol van continue infusie van P/T welke gebaseerd is op farmacokinetische en farmacodynamische voordelen, als alternatief voor intermitterende toediening. Deze toepassing is wereldwijd niet unaniem hetgeen mogelijk te wijten is aan gebrek aan bewijs in klinische uitkomst studies, de meeste studies op dit gebied zijn kleine steekproeven, belangrijke case-mix variaties met de daaruit voortvloeiende matige bewijskracht. Alle studies toonden minstens non-inferioriteit in de continue dosering behandelingsarm in vergelijking met de intermitterende toediening. Een studie toonde betere klinische resultaten, alsmede een studie met verlengde infusie toediening. Voor uitgebreide achtergrondinformatie verwijzen we naar addendum I, overzicht van de beschikbare literatuur op dit gebied, en naar hoofdstuk I van het protocol.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
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)

Volwassen ≥ 18 jaar
Opgenomen op de IC
Bewezen of verdenking op infectie
Indicatie voor behandeling met Piperacilline-tazobactam

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Zwanger
Ernstige anemie
Contraindicatie voor Piperacilline-tazobactam, inclusief bewezen of verdenking op allergie
Contraindicatie voor continue infusie

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	10-12-2013

Aantal proefpersonen: 40
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Piperacilline-tazobactam
Generieke naam: Piperacilline-tazobactam
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-06-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2012-004115-30-NL
CCMO	NL42029.042.12