

Geïndividualiseerd doseren van aminoglycosiden, chinolonen en glycopeptiden in (morbide) obese patiënten.

Gepubliceerd: 12-05-2016 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Primaire doel: Het bestuderen van de farmacokinetiek van gentamicine, tobramycine, vancomycine en ciprofloxacin in morbide obese patiënten en het vergelijken van deze parameters met patiënten met normaal gewicht. Secundair doel: Het bestuderen van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46981

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AMIGO studie

Aandoening

- Bacteriële infectieziekten

Synoniemen aandoening

(Morbide) obesitas, overgewicht

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sint Antonius Ziekenhuis

Overige ondersteuning: ZonMW GGG

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: (morbide) obesitas, antibiotica, geïndividualiseerd doseren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt is de klaring (CI) van gentamicine, tobramycine, vancomycine of ciprofloxacin in obese patiënten versus gezonde vrijwilligers. Andere primaire eindpunten zijn het verdelingsvolume (Vd) van alle vier geneesmiddelen en orale biologische beschikbaarheid (F) van ciprofloxacin in obese patiënten versus gezonde vrijwilligers.

Secundaire uitkomstmaten

Invloed van covariaten (totaal lichaamsgewicht, lean bodyweight, geslacht, lengte, leeftijd, creatinine, metabool profiel, historie/duur van obesitas (schatting van het aantal jaren waarin de patiënt voldoet aan de criteria voor obesitas), GFR) op primaire farmacokinetische parameters (klaring en verdelingsvolume). De covariaat 'metabool profiel' betekent dat we willen onderzoeken wat de invloed is van het metabolisme van verschillende endogene stoffen op de verschillende farmacokinetische parameters.

Andere studie parameters:

GFR gemeten met de creatinine concentratie in serum en 24-uurs urine.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Infectieuze ziekten zijn een toenemend probleem in de gezondheidszorg. Over het algemeen is adequate behandeling met antibiotica (d.w.z. met een effectieve dosis) essentieel voor de overleving van patiënten met infectieziekten. Voor veel antibiotica is er weinig duidelijkheid over de optimale dosering in (morbide) obese patiënten, ondanks de toenemende prevalentie hiervan wereldwijd. Wel is bekend dat morbide obesitas verschillende farmacokinetische parameters beïnvloedt, zoals klaring en distributievolume, hoewel dit voor veel geneesmiddelen nog moet worden gekwantificeerd.

Voor ernstige, levensbedreigende infecties zijn vancomycine, gentamicine en tobramycine belangrijke antibiotica. Fluorochinolonen (met name ciprofloxacin) worden veelvuldig toegepast in matig tot ernstige infecties.

Voor aminoglycosiden en vancomycine geldt dat serumspiegels zijn gerelateerd aan zowel effectiviteit als toxiciteit (nefrotoxiciteit). Snel bereiken van voldoende hoge spiegels is van groot belang en speelt een sleutelrol in de Surviving Sepsis campagne. In de dagelijkse praktijk wordt de dosering voor obese patiënten bepaald aan de hand van doseerrichtlijnen voor patiënten met een normaal gewicht, waarna Therapeutic Drug Monitoring (TDM) wordt toegepast om de vervoldoseringen aan te passen. Op deze manier kan er een substantiële vertraging ontstaan in het bereiken van streefspiegels voor optimaal effect en het minimaliseren van toxiciteit. Het onvermogen om vooraf de adequate dosering te kunnen voorspellen zorgt voor een vergroot risico voor de morbide obese patiënten voor therapiefalen of toxiciteit. Dit geldt tevens voor fluorochinolonen, waarbij in de klinische praktijk geen TDM wordt uitgevoerd en er een risico is op therapiefalen bij morbide obese patiënten vanwege te lage serumconcentraties. Derhalve is er een grote behoefte aan duidelijkheid omtrent de farmacokinetiek van aminoglycosiden, vancomycine en ciprofloxacin in (morbide) obese patiënten, waarmede richtlijnen kunnen worden ontwikkeld in deze speciale patiëntenpopulatie.

Momenteel ontbreken deze richtlijnen voor evidence-based doseren van deze antibiotica in (morbide) obese patiënten, aangezien er een gebrek is aan data in de beschikbare literatuur met betrekking tot de farmacokinetiek van deze antibiotica in deze patiëntenpopulatie, die daadwerkelijk kan leiden tot doseerrichtlijnen. De beperkte studies die zijn gedaan naar het gedrag van deze antibiotica in (morbide) obese patiënten, zijn allen gedateerd door bijvoorbeeld een verouderde definitie van obesitas (waardoor de studies zijn uitgevoerd in wat we tegenwoordig mild obese patiënten zouden noemen), door afwijkende doseerfrequenties (bijvoorbeeld driemaal daags doseren van aminoglycosiden met 8 uren sampling schema's, terwijl we tegenwoordig eenmaal daags doseren, waarbij we 24 uur lang willen samplen), door inadequaat karakteriseren van farmacokinetische parameters (door bijvoorbeeld een beperkte hoeveelheid monsters door gebruik van TDM data), dan wel door suboptimale

methodologie door het ontbreken van niet-obese controlepatiënten). Voor ciprofloxacin is een studie beschikbaar waarin ciprofloxacin intraveneus is toegediend en informatie over orale absorptie ontbreekt. Daarnaast is gedurende 6 uur gesampled, in plaats van 8 uur, waardoor extrapoleren naar een doseerrijslijn lastig is.

Concluderend kan worden gesteld dat er een duidelijk gebrek is aan beschikbare data om doseerrijslijnen voor aminoglycosiden, vancomycin of ciprofloxacin te kunnen ontwikkelen waarvan we kunnen verwachten dat deze resulteren in voorspelbare serumconcentraties die correleren met optimale effectiviteit en veiligheid in deze bijzondere patiëntengroep.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

Het bestuderen van de farmacokinetiek van gentamicine, tobramycin, vancomycin en ciprofloxacin in morbide obese patiënten en het vergelijken van deze parameters met patiënten met normaal gewicht.

Secundair doel:

Het bestuderen van de invloed van covariaten (zoals totaal lichaamsgewicht en lean bodyweight, serum creatinine, metabolomics en GFR) op de farmacokinetiek van gentamicine, tobramycin, vancomycin en ciprofloxacin. Het ontwikkelen van doseerrijslijnen voor gentamicine, tobramycin, vancomycin en ciprofloxacin in morbide obese patiënten.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve interventiestudie welke uitgevoerd zal worden in (morbide) obese patiënten die gewichtsreductieve chirurgie ondergaan. Een controlegroep bestaande uit patiënten met een normaal lichaamsgewicht zullen ook worden geïncloseerd. Patiënten worden geallocerd in groepen die elk één van de volgende geneesmiddelen eenmalig zullen toegediend krijgen:

- Gentamicine IV
- Tobramycin IV
- Vancomycin IV
- Ciprofloxacin voor gezonde vrijwilligers PO, na 3 uur gevolgd door ciprofloxacin IV . Obese patiënten krijgen ciprofloxacin PO of IV.

Tot 24 uur na toediening (of 48 uur bij patiënten die vancomycin krijgen en 12 uur bij patiënten die ciprofloxacin krijgen) worden bloedmonsters afgenomen voor het bepalen van verschillende farmacokinetische parameters.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In dit onderzoek bestaat de interventie uit de toediening van één van de studiegeneesmiddelen (gentamicine, tobramycine, vancomycine of ciprofloxacin): - 5 mg/kg lean body weight (LBW) (obese patiënten, n = 20) of 5 mg/kg total body weight (TBW) (gezonde vrijwilligers, n = 8) gentamicine IV (maximaal 500 mg, afgerond op het dichtstbijzijnde veelvoud van 40 mg) (n = 20) - 5 mg/kg LBW (obese patiënten, n = 20) of 5 mg/kg TBW (gezonde vrijwilligers, n = 8) tobramycine IV (maximaal 500 mg, afgerond op het dichtstbijzijnde veelvoud van 40 mg) (n = 20) - 12,5 mg/kg TBW Vancomycine IV (max 2500 mg) (obese patiënten, n = 20) of 1000 mg (gezonde vrijwilligers, n = 8) - Ciprofloxacin; voor gezonde vrijwilligers 500 mg PO na 3 uur gevolgd door ciprofloxacin 400 mg IV (n=8). Voor obese patiënten 500mg PO of ciprofloxacin 400 mg IV (n = 20). LBW wordt berekend met de Janmahasatian methode, welke wordt beschouwd als het meest accuraat voor de berekening van het LBW.

Inschatting van belasting en risico

Dit is een prospectieve, niet-gerandomizeerde PK klinische studie in morbide obese patiënten en gezonde vrijwilligers.

De primaire belasting voor de patiënt is de toediening van een eenmalig infuus met gentamicine, tobramycine, vancomycine of ciprofloxacin (in dat geval zullen 2 toedieningen plaatsvinden bij gezonde vrijwilligers, één oraal en één intraveneus, in obese patiënten zal één toediening plaatsvinden, of PO of IV). De risico's bij toediening van deze geneesmiddelen bestaat uit nefro- en ototoxiciteit (aminoglycosiden en vancomycine) of allergische reacties. De belangrijkste bijwerkingen van ciprofloxacin zijn misselijkheid en diarree. Voor alle antibiotica geldt dat een mogelijke bijwerking het ontwikkelen van resistentie en het verstoren van de darmflora zijn. Daarnaast worden er maximaal 2 venapuncties uitgevoerd en wordt een extra veneuze lijn aangelegd waaruit maximaal 22 maal bloed afgenomen in 24-48 uur en tot slot het verzamelen van 24 uren urine. De schatting is dat een per patiënt 44-72 ml bloed wordt afgenomen gedurende de studie.

Onze onderzoeksgroep heeft uitgebreide ervaring met dit type onderzoek. Er is daarnaast veel ervaring met de onderzochte geneesmiddelen in de dagelijkse klinische praktijk. We weten dat de risico's van de onderzochte geneesmiddelen worden geminimaliseerd, indien ze worden toegediend volgens het Handboek Parenteralia. In het geval van een allergische reactie wordt behandeling gestart volgens het ziekenhuisprotocol, waarbij het risico op complicaties wordt geminimaliseerd. Mochten er bijwerkingen van een eenmalige dosis ciprofloxacin ontstaan, dan verwachten wij dat deze mild zijn.

Contactpersonen

Publiek

Sint Antonius Ziekenhuis

Koekoekslaan 1
Nieuwegein 3435 CM
NL

Wetenschappelijk

Sint Antonius Ziekenhuis

Koekoekslaan 1
Nieuwegein 3435 CM
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)

Inclusiecriteria voor (morbide) obese patiënten:;- Indicatie voor bariatrische chirurgie (BMI > 40 kg/m² of BMI > 35 kg/m² met additionele risicofactoren). Bariatrische chirurgie omvat hierbij de volgende ingrepen: laparoscopische gastric bypass of een laparoscopische Sleeve gastrectomie. We stratificeren patiënten in 4 gewichtsklassen: 100-120 kg, 120-145 kg, 145-170 kg en >170 kg;

- Leeftijd 18-60 jaar
- ASA fysieke classificatie II of III
- Deelnemer is in staat en heeft de wil het Informed Consent formulier te tekenen nog voor

de screening.;Inclusiecriteria voor controle-patiënten (normaal gewicht):

- BMI tussen 18 en 25 kg/m²;
- Leeftijd 18 - 55 jaar;

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria voor (morbide) obese patiënten en controle-patiënten:;- Bekende allergie tegen het toegediend geneesmiddel;

- Recentelijk gebruik van de onderzoeksmedicatie (tot 7 dagen voor geplande toediening van studiemedicatie);

- Zwangerschap of het geven van borstvoeding. Dit is een exclusie criterium voor bariatrische chirurgie (deelnemers worden geïnformeerd door hun chirurg en bariatrisch verpleegkundige).

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die contraceptieve methoden toepassen zijn toegestaan om deel te nemen aan de studie.;Specifieke exclusiecriteria voor patiënten die aminoglycoside of vancomycine krijgen:;- Verminderde nierfunctie (gesteld als een GFR <60 ml/min/1.73 m²). Een recent serum creatinine (gemeten in het afgelopen jaar) dient bekend te zijn om dit exclusie criterium te beoordelen. Wanneer niet bekend, kan de eigen apotheek of huisarts worden gecontacteerd voor een recent serum creatinine. Dit wordt alleen gedaan na mondelinge toestemming van de patiënt. Indien niet bekend, dan wordt serum creatinine gemeten voordat de onderzoeksmedicatie wordt toegediend met prioriteit;

- Behandeling met een bekend nefro- of ototoxisch geneesmiddel (immunosuppressiva, antivirale en antineoplastische geneesmiddelen, ACE-remmers, lisdiuretica, aminoglycosides, vancomycine) tot maximaal 7 dagen voor toediening van het studiegeneesmiddel. Voor NSAIDs geldt dat deelnemers geen NSAID mogen gebruiken tot gedurende 24 uur voorafgaande aan de toediening van het studiegeneesmiddel (met uitzondering van meloxicam (72 uur), nabumeton (72 uur) en piroxicam (7 dagen).;

Specifieke exclusiecriteria voor patiënten die ciprofloxacin krijgen:;- Leverziekten, geobjectiveerd door labonderzoek: ASAT, ALAT, prothrombine tijd, *-GT, bilirubine, of alkalische fosfatase (ALP) (> 3 keer de bovenste limiet van normaalwaarden)

- Bekend met verlengd QT-interval of gebruik van geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen (gebaseerd op de lijst die wordt gepubliceerd door CredibleMeds®, voorheen bekend als AZCERT).

- Epilepsie

- Bekend met Myasthenia gravis

- Bekend met Porphyria cutanea tarda

- Psychoses in voorgeschiedenis

- Deelnemers die geneesmiddelen gebruiken die gemetaboliseerd worden door CYP1A2 of CYP3A4;Aanvullend exclusie criterium voor deelnemers die oraal ciprofloxacin krijgen:

- Gebruik van orale geneesmiddelen die bivalente kationen bevatten (calcium, magnesium, aluminium, ijzer), fosfaatbinder (sevelamer), sucralfaat, invloed hebben op de maagontlediging of anatacida binnen 6 uur vóór toediening van ciprofloxacin;Voor gezonde vrijwilligers zijn een aantal aanvullende beperkingen van toepassing (deze zijn standaard beperkingen die worden toegepast door het CRCN):;- Drinken van water is toegestaan naar wens behalve 1 uur voor en 1 uur na toedienen van de studiemedicatie.

- Vanaf 4 uur na toedienen van medicatie tot 'ontslag' uit het onderzoekscentrum is er vrije consumptie van beschikbare dranken en worden maaltijden gestandaardiseerd met betrekking tot consumptie en tijd van toediening.
- Geen voorgeschiedenis van alcohol of drug misbruik (tot 1 maand voor toediening van het studiegeneesmiddel).
- Deelnemers mogen geen alcoholische dranken gebruiken vanaf 24 uur voor tot 48 na toedienen van studiemedicatie.
- Deelnemers mogen geen grapefruit-bevattende producten eten of drinken, of St-Jans kruid, vanaf 7 dagen voor tot eind van de studie.
- Vrouwelijke deelnemers in de vruchtbare leeftijd zonder adequate anticonceptie (hysterectomie, dubbelzijdige tubectomie, niet-hormonale intrauterine devices, geheelonthouding, dubbele barrière methodes of 2 jaar post-menopauzaal): Zij moeten instemmen met het gebruik van contraceptieve methoden om daarmee een zwangerschap tijdens de studieperiode uit te sluiten. Mannelijke deelnemers moeten tevens anti-conceptieve maatregelen nemen om daarmee een zwangerschap van hun partners gedurende de studieperiode te voorkomen.
- Deelnemers dienen zich te weerhouden van zware lichaamsbeweging in het onderzoekscentrum en de dag voor toediening van studiemedicatie.
- Deelnemers mogen niet gaan liggen zonder toestemming 1 uur vóór tot 4 uur na het geven van orale studiemedicatie aangezien lichaamspositie en houding de fysiologische karakteristieken zoals oplosbaarheid en absorptie van het orale geneesmiddel kunnen beïnvloeden.
- Deelnemers mogen niet roken in het onderzoekscentrum.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-07-2016

Aantal proefpersonen: 112
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Ciprofloxacin
Generieke naam: Ciprofloxacin
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Gentamicine
Generieke naam: Gentamicine
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Obracin
Generieke naam: Tobramycine
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Vancocin
Generieke naam: Vancomycine
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-05-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-05-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-10-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	10-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	06-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 29597

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2015-004814-84-NL
CCMO	NL52260.100.16
OMON	NL-OMON29597

Resultaten

Einddatum onderzoek: 18-10-2019

Totaal aantal deelnemers: 117

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries