

Protokol synopsis

EUCT forsøgsnummer: 2023-509703-33-00. Titel: Empirical Meropenem versus Piperacillin/Tazobactam for Adult Patients with Sepsis (EMPRESS) trial.

Baggrund

Piperacillin/tazobactam og meropenem anvendes begge som empiriske lægemidler til patienter med sepsis eller septisk chok. I et nyligt systematisk review, der sammenlignede empirisk og/eller definitiv behandling med piperacillin/tazobactam versus meropenem til patienter med alvorlige bakterielle infektioner, herunder sepsis og septisk chok, var der tegn på, at piperacillin/tazobactam kan være forbundet med dårligere outcome baseret på lav eller meget lav evidens. Det er derfor uklart, om piperacillin/tazobactam og meropenem er lige effektive og sikre for voksne med sepsis.

Formål

At vurdere effekterne af empirisk meropenem vs. piperacillin/tazobactam på dødelighed og andre patientvigtige outcomes hos kritisk syge voksne med sepsis.

Primær outcome

Det primære outcome er mortalitet inden for 30 dage.

Sekundære outcomes

De sekundære outcomes er forekomsten af mindst én alvorlig bivirkning (dvs. anafylaktisk reaktion på intravenøs (IV) piperacillin/tazobactam eller meropenem, invasiv svampeinfektion, pseudomembranøs colitis, eller toksisk epidermal nekrolyse) inden for 30 dage efter randomisering; forekomsten af nye isolationsforholdsregler på grund af resistente bakterier inden for 30 dage efter randomisering; dage i live uden livsunderstøttende behandling (dvs. invasiv mekanisk ventilation, kredsløbsmedicin, eller dialyse) fra randomisering til dag 30 og 90; dage i live uden for hospitalet fra randomisering til dag 30 og 90; mortalitet på dag 90 og 180; og helbredsrelateret livskvalitet på dag 180 målt ved hjælp af EQ-5D-5L indekssværdier og EQ VAS. Gennemførlighed af forsøget vil blive belyst med tid til afslutning af pilotfasen (dvs. 200 deltagere randomiseret), rekrutteringsandel, andel af deltagere uden samtykke til brug af data, protokoloverholdelse, og fastholdelsesprocent.

Design

Investigator-initieret, internationalt, parallelgruppe, randomiseret, åben-label, adaptivt klinisk forsøg med en integreret pilotfase. EMPRESS-forsøget vil anvende adaptive stopperregler for at øge sandsynligheden for, at forsøget vil være konklusivt, og responsadaptiv randomisering for at øge hver deltagers chance for at blive randomiseret til den mest fordelagtige interventionsarm.

Forsøgspopulation

Vi vil screene alle voksne patienter, der er kritisk syge med sepsis og som har indikation for empirisk behandling med meropenem eller piperacillin/tazobactam. Vi vil ekskludere patienter med forudgående intravenøs behandling med meropenem eller piperacillin/tazobactam i 24 timer eller mere; kendt graviditet; kendt overfølsomhed eller allergi over for beta-laktam antibiotika; mistænkt eller dokumenteret infektion i centralnervesystemet; kendt infektion eller kolonisering med mikroorganismer med erhvervet resistens over for meropenem eller piperacillin/tazobactam; nuværende brug af valproat; inklusion i et andet interventionsforsøg, hvor protokollerne ikke tillader samtidig inklusion; tidligere randomisering i EMPRESS; informeret samtykke forventes at være uopnåeligt; og patienter, der er under tvangsforanstaltninger.

Eksperimentel intervention

IV meropenem 1 g x 3 dagligt i op til 30 dage.

Kontrolintervention

IV piperacillin/tazobactam 4/0.5 g x 4 dagligt i op til 30 dage.

Statistik og stopperegler

Resultaterne vil blive analyseret ved hjælp af bayesianske statistiske metoder med de primære analyser udført i intention-to-treat-populationen. Resultaterne vil blive analyseret ved hjælp af logistiske og lineære regressionsmodeller justeret for relevante baseline karakteristika og neutrale samt svagt informative/skeptiske priors. Resultaterne vil blive præsenteret som justerede prøvegennemsnitlige behandlingseffekter ved hjælp af både absolutte (risiko og middelforskelle) og relative (riskratio og ratio mellem gennemsnit) forskelle med 95% sikkerhedsintervaller og sandsynligheder for gavn/skade.

De adaptive analyser vil påbegyndes efter opfølgning og dataindsamling afslutter for de første 400 deltagere og hver efterfølgende 300 deltagere op til maksimalt 14.000 deltagere. Adaptation vil gennemføres på baggrund af det primære outcome. EMPRESS vil bruge konstante, symmetriske stopperegler for inferioritet/superioritet kalibreret til at holde type 1 fejlraten på 5%. Desuden vil forsøget blive stoppet for praktisk ækvivalens, hvis der er >90% sandsynlighed for, at den absolutte risikoforskel mellem arme er mindre end 2.5%. Begrænset responsadaptiv randomisering vil blive anvendt for at sikre minimum tildelings sandsynligheder på 40% til begge grupper.

Manglende data vil blive imputeret, og relevante sekundære analyser, sensitivitetsanalyser og analyser af heterogenitet af behandlingseffekter i henhold til foruddefinerede baseline karakteristika vil blive foretaget, når forsøget er stoppet.

Forsøgsdesign og performance

Performance blev evalueret under antagelse af en 25% hændessandsynlighed for det primære resultat i piperacillin/tazobactam-armen og scenarier med ingen, små og store forskelle svarende til hændessandsynligheder på 25%, 22,5% og 20% i meropenem-armen henholdsvis. De forventede (gennemsnitlige) stikprøvestørrelser under disse scenarier er henholdsvis 5189, 5859 og 2570. Sandsynlighederne for konklusivitet (dvs. superioritet eller praktisk ækvivalens) er >99% i alle scenarier, og sandsynlighederne for superioritet (styrke) er 72% og >99% i henholdsvis de små og store scenarier.

Estimeret tidslinje

- Primo 2024: myndighedsgodkendelser og første deltager randomiseret
- Primo 2025: analyse af gennemførlighedsfasen afsluttet
- Medio 2028: forventet inklusion af den sidste deltager, hvis forsøget fortsætter til den forventede stikprøvestørrelse i det lille-forskel-scenarie (dvs. den største forventede stikprøvestørrelse under de tre forskellige scenarier der er simuleret)
- Medio 2032: forventet inklusion af den sidste deltager, hvis forsøget fortsætter til den maksimale stikprøvestørrelse (n=14.000)
- Cirka 3 måneder efter inklusion af den sidste deltager: primær rapport om 30-dages resultater indsendt
- Cirka 6 måneder efter inklusion af den sidste deltager: rapport om 90-dages resultater indsendt
- Cirka 9 måneder efter inklusion af den sidste deltager: rapport om 180-dages resultater indsendt