

Verminderen van het gebruik van antibiotica bij pasgeborenen met een veronderstelde early onset sepsis.

Gepubliceerd: 12-10-2007 Laatste bijgewerkt: 08-05-2024

Het doel van het onderzoek is om een nieuwe diagnostische test te ontwikkelen waarmee het antibioticagebruik kan worden teruggedrongen. Uit ons vooronderzoek bleek dat er een enorme mate van overbehandeling met antibiotica plaats vindt, tijdens de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON31252

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RAP

Aandoening

- Bacteriële infectieziekten
- Neonatale en perinatale aandoeningen

Synoniemen aandoening

infectie, Vroeg Neonatale Sepsis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cytokine, Diagnostiek, Pasgeborenen, Sepsis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat: sepsis versus geen sepsis.

Primaire onderzoeksvariabel: cytokinewaarden direct postpartum (navelstreng en kind), 4 uur postpartum, 24 uur postpartum en 48 uur postpartum.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten: 1.) Bewezen sepsis, 2.) Klinisch sepsis, 3.)

Verdenking EOS echter achteraf geen EOS en 4.) Geen EOS en geen verdenking geweest op een EOS.

Secundaire onderzoeksvariabelen:

CRP

Zwangerschapsduur

Geboortegewicht

Geslacht

Graviditeit

Pariteit

Route van bevalling

Antibiotica gebruik moeder antepartum

Corticosteroid gebruik moeder

Duur van gebroken vliezen

Lichaamstemperatuur moeder

Temperatuur verloskamer

Epiduraal moeder

Afwijkend CTG

Navelstreng pH

Meconium aspiratie

Amnionitis

Intracraniële bloedingen

Respiratoire problemen kind

Circulatoire problemen kind

Neurologische problemen kind

Gastro-intestinale problemen kind

Type verwekker van Early Onset Sepsis

Antibiotica toediening kind (lengte & soort)

Overleden

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Vanwege de verdenking op een Early Onset Sepsis (EOS) wordt zeer frequent antibiotica gestart hetgeen veel nadelen kent. EOS is een ziektebeeld dat in de eerste 48 uur van een pasgeborene kan optreden en gepaard gaat, bij niet tijdige behandeling, met een mortaliteit van bijna 100%. EOS is moeilijk te diagnosticeren. De symptomen zijn veelal aspecifiek en kunnen een uiting van een EOS zijn, maar ook van andere ziektebeelden. De kans dat een EOS optreedt, is verhoogd bij de aanwezigheid van een aantal risicofactoren (zoals langdurig gebroken vliezen, maternale koorts, een urineweginfectie bij moeder en prematuriteit). De aanwezigheid van deze risicofactoren betekent echter niet dat een EOS aanwezig is of op zal treden. Gangbare laboratorium parameters zijn

onvoldoende sensitief gebleken voor de diagnose EOS (Fowlie 1998). Een positieve bloedkweek is de gouden standaard. Een bloedkweek wordt echter pas definitief als "negatief" beschouwd als deze na 48-72 uur geen bacteriële groei heeft laten zien. Zodra er verdenking op EOS bestaat wordt, gezien de hoge mortaliteit, in het UMCG en ook elders ter wereld na de afname van een bloedkweek gestart met antibiotica. Dit betekent dat alle pasgeborenen bij de verdenking op een EOS minstens 2-3 dagen antibiotica toegediend krijgen. Aangezien antibiotica altijd intraveneus gegeven moeten worden, moeten de (à terme) kinderen voor deze behandeling opgenomen worden op de kinderafdeling. Antibiotica gebruik tijdens de eerste levensdagen van een pasgeborene heeft meerdere nadelige gevolgen. Het vertraagt de kolonisatie met *goede* bacteriën in het maagdarmsstelsel, het verhoogt het risico op selectie van (multi)resistente bacteriële infecties, alsmede bepaalde schimmel- en gistinfecties (Goldman 1996, De Man 2000). Hoewel er een grote variatie is in de incidentie van bijvoorbeeld multiresistente bacteriën tussen verschillende landen, is de incidentie de afgelopen decennia toegenomen en wordt het gebruik van antibiotica als een risicofactor beschouwd (Quinn 1994, Burwen 1994, Asensio 2000). Restrictie van het gebruik van antibiotica kan leiden tot een reductie van antibiotica resistente micro-organismen (White 1997, Seppala 1997).

Dat het type antibioticum het ontstaan van resistente bacteriën beïnvloedt, is onderzocht in Nederland. In Rotterdam werd de prevalentie van resistente bacteriën vergeleken bij twee NICU's met verschillende empirische antibiotica regiems (De Man 2000). In de groep behandeld met de combinatie van penicilline en tobramycine werden 3 (1.4%) van de 218 kinderen gekoloniseerd met bacteriën resistent tegen de empirische therapie en in de groep die behandeld werd met amoxicilline en cefotaxim werden 41 (19%) van de 218 kinderen gekoloniseerd met resistente bacteriën. Overigens wordt in de meeste Westerse NICU's amoxicilline nog steeds als empirische therapie gebruikt bij de verdenking op een neonatale sepsis.

Het gebruik van antibiotica wordt ook gezien als een risicofactor voor invasieve Candida infecties. Fridkin et al. (2006) vond in een nationale Amerikaanse studie op 128 NICU's een incidentie van invasieve Candida infecties van 5.1% bij kinderen met een geboortegewicht < 1000 g, 1.3% bij een geboortegewicht tussen de 1000 - 1499 gram en 0.3% bij zwaardere kinderen. De incidenties verschillen per centrum en verondersteld wordt dat antibiotica gebruik hieraan debet is (Cotten 2006).

In de afgelopen 8 jaar (1998 t/m 2005) zijn 68 kinderen op de NICU in Groningen geïnfecteerd geweest met een *Serratia* species. In november 2005 zijn als gevolg van de uitbraak met *Serratia* species gedurende een periode van vier weken 2 tot 10 bedden gesloten geweest. In totaal ging het om een beddensluiting van 100 verpleegdagen.

In de literatuur wordt al enkele jaren de rol van cytokines, met name IL-6

(Buck 1994, De Bont 1994, Kuster 1998, Kallman 1999, Mehr 2001, Gonzales 2003, Verboon-Maciolek 2006, Ng 2006), IL-8 (Franz 1999, Franz 2001, Nupponen 2001, Mehr 2001, Krueger 2001, Santana 2001, Franz 2004, Verboon-Maciolek 2006), IL-10 (Ng 2003, Ng 2006) en TNF- α (De Bont 1994, Ng 1997, Silveira 1999, Dollner 2001, Ng 2003) genoemd, als mogelijke snelle diagnostische parameters voor het aantonen c.q. uitsluiten van sepsis bij neonaten. De sensitiviteit van een éénmalige cytokinemeting voor de diagnose neonatale sepsis is hoger dan van de gangbare diagnostiek. Echter, veel van de gepubliceerde studies zijn van kleine omvang en beperken zich tot à terme kinderen. Franz et al. (2004) beschreven in een multi-center interventie studie een sterke reductie van antibioticagebruik middels een (extra) IL-8 bepaling. In deze studie werden voornamelijk à terme- kinderen verdacht van een EOS in 2 groepen ingedeeld, een (1) *care as usual* groep, waarbij kinderen volgens het gangbare protocol werden behandeld en een (2) studiegroep, waarbij het CRP en IL-8 werden gemeten en alleen kinderen met een verhoogd IL-8 of CRP antibiotica kregen. Het bleek dat in de studiegroep 36% van de kinderen antibiotica kregen en in de standaard groep 50%. Van cytokines is bekend dat zij direct na het begin van een infectie een snelle stijging in het serum vertonen (Kuster 1998). Het kind bevindt zich in utero in een steriele omgeving en indien een intra-uteriene infectie optreedt, zal het kind ten gevolge van deze infectie binnen enkele uren geboren zal worden. Tevens kan de baby geïnfecteerd raken tijdens de partus. Het verloop van cytokines na de geboorte zou daarom een belangrijke voorspeller kunnen zijn voor de aan- of afwezigheid van een EOS, zonder dat er bij het kind al symptomen zijn.

Veel kinderen hebben risicofactoren voor een infectie, echter enkele kinderen ontwikkelen daadwerkelijk een infectie. Van 100 kinderen die bij de geboorte gekoloniseerd raken met een Groep B streptokok (GBS) van hun moeder ontwikkeld één kind een GBS sepsis. Een mogelijk oorzaak hiervoor is een genetisch (DNA) polymorfisme, waardoor de kwetsbaarheid van pasgeborenen beïnvloed kan worden.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om een nieuwe diagnostische test te ontwikkelen waarmee het antibioticagebruik kan worden teruggedrongen.

Uit ons vooronderzoek bleek dat er een enorme mate van overbehandeling met antibiotica plaats vindt, tijdens de eerste levensdagen van een pasgeborenen opgenomen bij de kindergeneeskunde. Middels dit pilot onderzoek willen wij met behulp van het verloop van het cytokinegehalte in de eerste levensdagen een nieuw diagnostische model maken om dit in een vervolgonderzoek te testen op doelmatigheid met als doel onnodige toediening van antibiotica te reduceren.

Het verminderen van parenterale antibiotica therapie heeft meerdere voordelen voor het individuele kind en de neonatale intensive care populatie. Antibiotica gebruik tijdens de eerste levensdag verhindert kolonisatie met maternale bacteriën. Tijdens de zwangerschap krijgt het kind maternale antistoffen die

beschermen tegen infecties met deze maternale bacteriën. Door gebruik van antibiotica wordt het kind gekoloniseerd met andere bacteriën en is er voor de pasgeborene een verhoogd risico op een infectie met een schimmel, gist of gram-negatieve bacterie. Indien een pasgeborene een infectie met één van deze verwekkers doormaakt, heeft dit naast grote klinische consequenties ook organisatorische gevolgen: IC bedden moeten soms worden gesloten om verspreiding van ernstige infecties te voorkomen.

Tevens hoeven à terme kinderen met veronderstelde risicofactoren voor een infectie door het voorkomen van een onnodige intraveneuze behandeling niet te worden opgenomen op de kinderafdeling en hoeven zij in die eerste belangrijke fase niet gescheiden te worden van hun moeder, hetgeen dus emotionele en economische winst betekent.

Onderzoeksopzet

Niet-therapeutisch observationeel onderzoek met minderjarigen/wilsonbekwamen.

Gedurende een periode van 3 jaar zullen neonaten die in participerende ziekenhuizen worden geboren en die direct post partum worden opgenomen op de afdeling kindergeneeskunde of op de kraamafdeling en waarbij een EOS niet is uit te sluiten geïnccludeerd worden. Bij opname worden uit navelstrengbloed en uit bloed dat normaal bij opname wordt afgenomen voor aanvullende diagnostiek (bloedbeeld, CRP en bloedkweek) bloed afgenomen voor cytokine onderzoek. Vier uur postpartum, 24 uur postpartum en 48 uur post partum worden deze meting herhaald uit restbloed dat wordt afgenomen voor diagnostiek (glucose, bloedgas analyse, bloedbeeld en/of CRP). Ook zal 24 uur postpartum en 48 uur postpartum het CRP worden bepaald bij de geïnccludeerde kinderen. De cytokine bepalingen zullen achteraf uitgevoerd worden uit het serum. Het beloop van de cytokines zal dus geen effect hebben op het antibiotica beleid. Achteraf zal geëvalueerd worden hoe de dynamiek van de cytokines zich heeft verhouden tot de uitslag van de bloedkweek en de kliniek. Bijgehouden zal worden of de geïnccludeerde kinderen een bewezen EOS (positieve bloedkweek) , een klinische EOS (klinische sepsis, maar negatieve bloedkweek) of geen EOS hebben gehad. Tevens worden de klinische gegevens bij moeder en kind geregistreerd. Naast onderscheid naar zwangerschapsduur zal gekeken worden naar mogelijke andere confounders als meconium aspiratie, amnionitis, intracraniële bloedingen, de partus, antibiotica gebruik en andere factoren die de cytokine concentratie zouden kunnen beïnvloeden.

Bij de geïnccludeerde kinderen zal navelstrengbloed worden bewaard om aan het einde van de studie naar DNA polymorfismen te zoeken die mogelijk predisponeren voor het ontwikkelen van een EOS.

Indien restanten van het serum overblijven zullen deze geheel anoniem worden bewaard om in een latere fase te worden gebruikt voor het verbeteren van referentie waarden voor routine diagnostiek bij pasgeborenen.

Bij twintig pasgeboren kinderen die zonder risicofactoren voor een EOS bij de kindergeneeskunde worden opgenomen ter observatie van hun glucosespiegel zal uit navelstrengbloed en uit bloed dat gelijktijdig met een glucose meting wordt verkregen direct postpartum, 4 uur postpartum, 24 uur postpartum en 48 uur postpartum de cytokines worden bepaald. Ook zal direct post partum, 24 uur postpartum en 48 uur postpartum het CRP worden bepaald uit dezelfde bloedmonsters bij deze twintig kinderen.

Inschatting van belasting en risico

Voor dit onderzoek is op vier tijdstippen 0.2 ml bloed nodig van het kind. Op deze momenten zal op basis van klinische redenen bloed moeten worden afgenomen bij deze kinderen. Bij de afname die via een lijn, een vena punctie of een hielprik zal worden verricht wordt dan 0.2 ml bloed extra afgenomen. In totaal zal maximaal 0.8 ml bloed worden afgenomen wat geen consequenties voor het kind zal hebben.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
9700 RB Groningen
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
9700 RB Groningen
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1.) Pasgeboren kinderen die direct post partum worden opgenomen op de afdeling kindergeneeskunde of op de kraamafdeling en waarbij een EOS niet is uit te sluiten.;2.) Pasgeboren kinderen die direct post partum worden opgenomen op de afdeling kindergeneeskunde ter observatie van hun bloedsuikers.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1a.) Pasgeboren kinderen ouder dan 6 uur.;2a.) Pasgeboren kinderen ouder dan 6 uur.
2b.) Pasgeboren kinderen verdacht van een EOS.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	03-01-2008
Aantal proefpersonen:	920

Type:

Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:

12-10-2007

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

CCMO

ID

NL17658.042.07