

Effect van procalcitonine gestuurde besluitvorming op de duur van antibiotische behandeling bij neonaten die kort na de geboorte verdacht worden van sepsis: een multicenter prospectieve gerandomiseerde interventie studie

Gepubliceerd: 22-06-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

1. Het verkleinen van het percentage neonaten dat vanwege een mogelijke of onwaarschijnlijke infectie langer dan 48-72 uur behandeld wordt 2. De duur van de antibiotische therapie te verkorten.

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Bacteriële infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON33535

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NeoPlnS

Aandoening

- Bacteriële infectieziekten

Synoniemen aandoening

infectie bij pasgeborenen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Brahms, de firma Brahms financiert de procalcitonine bepalingen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: neonatale infectie, procalcitonine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Het percentage kinderen dat met antibiotica behandeld wordt, langer dan 72 uur (effectiviteit van de studie interventie)
2. De absolute reductie van de duur van de antibiotische therapie.

Secundaire uitkomstmaten

Safety endpoints: mortaliteit, duur van de ziekenhuisopname, heroptreden van infectie waarvoor opnieuw antibiotische therapie geïndiceerd is binnen de eerste levensmaand.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Neonatale infecties zijn een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit op de neonatale leeftijd. Op basis van lichamelijk onderzoek en klinische parameters is infectie moeilijk vast te stellen, omdat symptomen vaak aspecifiek zijn en zelfs kunnen ontbreken als de neonaat geïnfecteerd is geraakt vlak voor de geboorte. De huidige laboratoriumtesten hebben een lage positieve en negatieve voorspellende waarde. Een relatief nieuwe marker in het bloed voor infecties is procalcitonine (PCT). Er zijn diverse observationele studies gedaan naar de waarde van PCT versus de conventionele infectieparameter, het CRP, bij neonatale infectie. Zowel de sensitiviteit als de specificiteit van PCT zijn hoger in vergelijking met het CRP. Hierbij dient aangetekend te worden dat bij het gebruik van PCT leeftijdsspecifieke referentiewaarden in acht moeten worden genomen. De waarde van PCT als marker voor bacteriele infectie bij neonaten wordt namelijk gecompliceerd door een

fysiologische stijging van PCT gedurende de eerste levensdagen. Na een piek die bereikt wordt na de eerste 18-30 uur daalt het PCT en normaliseert na 42-48 uur en bereikt daarmee waarden die vergelijkbaar zijn met de normaalwaarden op de volwassen leeftijd.

Op basis van gegevens van een pilot single center interventie studie in Zwitserland naar de waarde van het bepalen van PCT is gebleken dat 1. het meten van PCT uitvoerbaar is bij neonaten, 2. seriële PCT bepalingen de duur van empirische antibiotica in a terme geboren en bijna a terme geboren neonaten met verdenking infectie significant verkorten, 3. een leeftijdsafhankelijk normogram met een maximale drempel waarde voor PCT van 10 ng/ml rationeel lijkt, en 4. een multicenter studie nodig is om de betrouwbaarheid van een op PCT gebaseerde interventie strategie te testen in een groter cohort.

Het verkorten van de duur van het toedienen van empirische intraveneuze antibiotica is van belang, omdat vanwege de grote "cost of error" (namelijk grote kans op ernstig beloop infectie bij niet behandelen) neonaten anders gedurende 7 dagen in het ziekenhuis opgenomen moeten worden om intraveneuze antibiotica te krijgen. Het spreekt voor zich dat deze scheiding van moeder en kind niet in het belang van beiden is zolang dat niet strikt noodzakelijk is.

Doel van het onderzoek

1. Het verkleinen van het percentage neonaten dat vanwege een mogelijke of onwaarschijnlijke infectie langer dan 48-72 uur behandeld wordt
2. De duur van de antibiotische therapie te verkorten.

Onderzoeksopzet

Een multi-center, prospectieve, open, gerandomiseerde, gecontroleerde interventiestudie waarbij op basis van een serieel gemeten PCT besloten wordt tot het al dan niet staken van empirisch gestartte intraveneuze antibiotica. Op basis van de gegevens van een pilotstudie bij 120 neonaten (60 neonaten in de standaard groep, 60 neonaten in een PCT interventiegroep) is een nieuwe poweranalyse gedaan. Om de vraagstellingen te kunnen beantwoorden is door de statisticus berekend dat gezien de duur van hospitalisatie in deze studie (5,4 dagen) en een power assumptie van 80%, 400 neonaten nodig zijn.

Randomisatie:

Randomisatie tot de standaard therapiegroep (duur antibiotica gebaseerd op beoordeling behandelend arts), dan wel PCT interventiegroep (duur antibiotica afhankelijk van seriële bepaling van PCT) zal per centrum als blok plaatsvinden door middel van het openen van een envelop met daarin de groep waarin het kind geïncludeerd zal worden.

Laboratorium bepalingen:

In de standaardgroep en PCT groep zullen op t = 0 uur (= start antibiotica), t = 18-36 uur, t = 36-72 uur en 72-120 uur CRP en een volledig bloedbeeld bepaald worden. In de PCT groep zal hier de bepaling van PCT aan toegevoegd worden en zaler op t = 12 uur een extra PCT bepaling plaatsvinden.

Patienten worden op basis van risicofactoren, patient karakteristieken en resultaten van conventionele laboratoriumbepalingen ingedeeld in 4 groepen: 1. bewezen infectie, 2. infectie waarschijnlijk, 3. infectie mogelijk, 4. infectie onwaarschijnlijk.

De duur van antibiotica in de standaard groep is gebaseerd op de beoordeling van de behandelend arts. In groep 1 en 2 zullen antibiotica gegeven worden gedurende 7-21 dagen, in groep 3 gedurende 3-7 dagen en in groep 4 voor 2-3 dagen. In de PCT groep zullen antibiotica bij neonaten in groep 3 en 4 gestaakt worden als twee opeenvolgende PCT metingen binnen de normale range vallen. Antibiotische therapie kan altijd gecontinueerd worden indien de behandelend arts daar aanleiding toe ziet.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De duur van antibiotica in de standaard groep is gebaseerd op de beoordeling van de behandelend arts. In groep 1 en 2 zullen antibiotica gegeven worden gedurende 7-21 dagen, in groep 3 gedurende 3-7 dagen en in groep 4 voor 2-3 dagen. In de PCT groep zullen antibiotica bij neonaten in groep 3 en 4 gestaakt worden als twee opeenvolgende PCT metingen binnen de normale range vallen (op zijn vroegst na 18-36 uur). Antibiotische therapie kan altijd gecontinueerd worden indien de behandelend arts daar aanleiding toe ziet.

Inschatting van belasting en risico

Belasting is minimaal, omdat het slechts om 1 extra bloedafname via een hielprik gaat in de interventie groep. Voor de andere bloedafnames en voor de kinderen in de standaardgroep, betreft het alleen enkele druppels extra bloed tijdens routine bloedafnames.

Risico wordt als laag ingeschat. Risico zou bestaan uit het onterecht staken van de antibiotica en het daardoor alsnog ontwikkelen van een neonatale infectie met de daarbij gepaard gaande morbiditeit en mortaliteit.

Kinderen worden ingedeeld in hoog en laagrisico kinderen (groep 1,2,3 en 4) waarbij alleen bij laag risico kinderen op basis van PCT de antibiotica gestaakt zullen worden. Daarnaast wordt een hoge maximale normaalwaarde voor PCT aangehouden om extra veiligheid in te bouwen.

Op basis van de follow up gegevens uit de pilot studie bij 120 neonaten blijkt dat er geen mortaliteit is opgetreden. Bij 2 kinderen is opnieuw gestart met antibiotica. Bij 1 kind vanwege respiratoire insufficiëntie bij een neonaat geboren na een zwangerschapsduur van 35 6/7 week met een beeld passend bij surfactant tekort. Bij het andere kind vanwege een Ecoli in trachea aspiraats.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

dr Molewaterplein 60
3015 GJ Rotterdam
Nederland

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

dr Molewaterplein 60
3015 GJ Rotterdam
Nederland

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Geboren na een zwangerschapsduur van 34 weken

Leeftijd 3 dagen of jonger

Verdenking infectie die behandeling dmv empirische antibiotica behoeft

Informed consent van de ouders

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

Chirurgische ingrepen gedurende de eerste levensweek
Ernstige malformaties

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	200
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Afgewezen	
Datum:	22-06-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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
CCMO	NL24972.000.09