

Immunogenetische, farmacologische en neurologische ontwikkeling gerelateerde aspecten van nosocomiale sepsis en meningitis bij premature pasgeborenen.

Gepubliceerd: 09-07-2008 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

1. Het identificeren en specificeren van bacteriën met behulp van RT-PCR in bloed en liquor van premature pasgeborenen met een sepsis en/of meningitis. 2. Het vergelijken van RT-PCR (zie doel 1) met de gouden standaard bloedkweek bij premature...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39135

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Prematuren met sepsis: afweer, behandeling en gevolgen op latere leeftijd.

Aandoening

- Bacteriële infectieziekten

Synoniemen aandoening

bloedinfectie, sepsis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Farmacologie, Immunologie, prematuur, sepsis/meningitis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Relatie RT-PCR t.o.v. kweek (bloed, liquor) m.b.t. detectie van bacteriën (snelheid uitslag, bij welke bacterieconcentratie wordt kweek positief)
2. Immuunrespons van de pasgeborene gerelateerd aan type en concentratie bacterie in bloed en liquor
3. Immuunrespons van de pasgeborene gerelateerd aan bepaalde polymorfismen
4. Relatie tussen antibioticaconcentraties en farmacodynamische effecten (klinische verbetering, daling CRP, daling bacterieconcentratie in bloed en/of liquor)
5. Onderzoeken van specifieke variabelen (inclusief polymorfismen) die van invloed zijn op de farmacokinetiek en -dynamiek

Toevoeging amendement 27-09-2013:

1. Cerebrale perfusie patronen bij premature pasgeborenen gedurende (verdenking) sepsis/meningitis gedurende 72 uur.
2. aEEG achtergrondpatronen en aanwezigheid epileptiforme activiteit bij premature pasgeborenen gedurende (verdenking) sepsis/meningitis gedurende 72 uur.
3. Ontwikkeling van witte stof afwijkingen of cerebrale bloedingen t.g.v. een bewezen sepsis/meningitis gerelateerd aan micro-organisme en/of cytokinen respons.
4. Neuropsychologische uitkomst op leeftijd van 2 jaar (gecorrigeerd voor de
2 - Immunogenetische, farmacologische en neurologische ontwikkeling gerelateerde asp ... 1-05-2025

prematuriteit).

Secundaire uitkomstmaten

Neuropsychologische ontwikkeling gedurende de eerste 2 levensjaren, en groei- en lichaamssamenstelling van kinderen die een nosocomiale sepsis of meningitis op neonatale leeftijd hebben doorgemaakt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Nosocomiale sepsis draagt in belangrijke mate bij aan het risico op overlijden en stoornissen in de neurologische ontwikkeling en groei bij premature en dysmature pasgeborenen. De immunologische basis voor de toegenomen vatbaarheid voor ernstige bacteriële infecties bij premature pasgeborenen is slechts voor een klein deel bekend. Hun immature "innate" immuunsysteem wordt gekarakteriseerd door een verminderde functie van neutrofiële granulocyten en monoccyten, verminderde concentraties van complementfactoren, en verminderde productie van pro-inflammatoire cytokinen.

Daarnaast spelen toll-like receptoren (TLRs) een belangrijke rol in de herkenning van van microben. Verminderde expressie van de TLRs oppervlakte eiwitten kunnen de initiële immuunrespons van premature pasgeborenen verzwakken en bijdragen aan de vatbaarheid voor bacteriële infecties. Ook speelt genetische variatie in het immuunsysteem van de gastheer een rol in vatbaarheid voor infectie of slechte uitkomst na infectie. Gepostuleerd wordt dat blootstelling van het premature brein aan inflammatoire mediators gedurende infecties bijdraagt aan hersenschade en aan een sombere neuropsychologische uitkomst, inclusief cerebrale parese.

Voor de analyse van bacteriële sepsis is bloedkweek al vele jaren de gouden standaard. Breed-spectrum antibiotica wordt gegeven in afwachting van de uitslag van de bloedkweek na 48 uur. Een "real-time PCR" (RT-PCR) met een hoge sensitiviteit en specificiteit is nu beschikbaar om bacteriële DNA te identificeren en kwantificeren. RT-PCR is een snel diagnosticum dat zelfs gebruikt kan worden om pathogenen te identificeren die onder de detectiegrens liggen van kweken. De meest recente richtlijnen voor antibioticadoseringen bij pasgeborenen zijn niet evidence based. Toekomstige prospectieve studies zijn noodzakelijk om onze kennis ten aanzien van vroege detectie van neonatale sepsis en behandeling te verbeteren, vooral met betrekking tot dosering en veiligheid van antibiotica bij prematuren. Dit kan niet alleen leiden tot een afname in morbiditeit en mortaliteit, maar ook de lange-termijn uitkomst substantieel verbeteren.

Toevoeging amendement 27-09-2013:

Sepsis heeft ook nadelige effecten op autoregulatie en mogelijk cerebrale activiteit. Dit in combinatie met de invloed van inflammatoire mediators kan leiden tot witte stof afwijkingen en daarmee de lange termijn uitkomst beïnvloeden.

Doel van het onderzoek

1. Het identificeren en specificeren van bacteriën met behulp van RT-PCR in bloed en liquor van premature pasgeborenen met een sepsis en/of meningitis.
2. Het vergelijken van RT-PCR (zie doel 1) met de gouden standaard bloedkweek bij premature pasgeborenen met een sepsis en/of meningitis.
3. Het onderzoeken van de inflammatoire respons (cytokinen, TLRs) van premature pasgeborenen met betrekking tot verschillende bacteriën en bacteriële load, gemeten met behulp van RT-PCR, en met betrekking tot verschillende polymorfismen.
4. Het onderzoeken van antibiotica concentraties in plasma van premature pasgeborenen met een sepsis en/of meningitis, en het beschrijven van de relatie tussen plasma concentratie en farmacodynamische effecten.
5. Het onderzoeken van de invloed van specifieke co-variabelen op de farmacodynamica en farmacokinetiek van antibiotica bij premature pasgeborenen.
6. Het onderzoeken van de associatie tussen nosocomiale sepsis en meningitis op de neuropsychologische ontwikkeling gedurende de eerste 2 levensjaren, en op de groei- en lichaamssamenstelling van premature pasgeborenen.

Toevoeging amendement 27-09-2013:

Doelen:

1. Veranderingen in cerebrale perfusie/oxygenatie onderzoeken bij nosocomiale sepsis/meningitis bij premature pasgeborenen.
2. Effect van nosocomiale sepsis/meningitis bij premature pasgeborenen op electro-encefalografische achtergrondpatronen en epileptiforme activiteit onderzoeken.
3. Veranderingen in cerebrale perfusie tijdens nosocomiale sepsis/meningitis bij premature pasgeborenen relateren aan echografische bevindingen.
4. Veranderingen in echografisch onderzoek relateren aan micro-organismen en/of cytokinen release.
5. Neuropsychologische ontwikkeling op de leeftijd van 2 jaar relateren aan veranderingen in cerebrale perfusie en electro-encefalografische achtergrondpatroon en/of epileptiforme activiteit bij bewezen nosocomiale sepsis/meningitis.

Onderzoeksopzet

Prospectief, observationeel onderzoek van een bestaande interventie.

Inschatting van belasting en risico

Elke deelnemer zal gedurende 2 dagen onderzocht worden na het begin van de sepsis of meningitis. Op vaste momenten (8 in totaal) zal bloed worden afgenomen uit een arteriële lijn, die als standaardbehandeling wordt ingebracht bij een verdenking op sepsis of meningitis. In uitzonderlijke gevallen waarbij het kind geen arterielijn heeft, zal het bloed worden verzameld d.m.v. venapunctie of een hielprik, waarbij de bloedafname zoveel mogelijk wordt gecombineerd met bloedafnames in het kader van de standaardbehandeling. In totaal wordt minimaal 1,9 ml en maximaal 3,9 ml bloed afgenomen per patiënt, afhankelijk van welke antibiotica worden toegediend aan de patiënt. Liquor wordt verzameld d.m.v. lumbaalpunctie, die een onderdeel is van de standaarddiagnostiek bij sepsis en meningitis. Voor de studie zal 0,2 ml extra liquor worden afgenomen tijdens de zelfde procedure. Wangslijmvliesschraapsel wordt eenmalig afgenomen gedurende opname. Na ontslag van de afdeling zal follow-up plaats vinden volgens het standaardschema voor follow-up van premature pasgeborenen in het VU medisch centrum.

Aanvulling 19-10-2012: Om de PCR's op bacteriën te valideren moeten de PCR's getest worden. Hiervoor willen we restmateriaal van patiënten gebruiken die opgenomen zijn of waren op de IC Neonatologie en die niet aan de studie meedoen. Dit is materiaal (bloed/liquor) dat niet meer gebruikt wordt voor klinische doeleinden en normaalgesproken wordt weggegooid.

Amendement 27-09-2013:

Gedurende 72 uur worden 6 naald-electrodes subcutaan geplaatst op het hoofd en een niet-invasieve sensor op het voorhoofd geplaatst. Voor de patiënt zal dit een minimale belasting vormen en geen risico's.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
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. Schriftelijke en mondelinge toestemming van beide ouders of een wettige vertegenwoordiger.
2. kinderen geboren na een zwangerschapsduur van < 32 weken of met een geboortegewicht < 1500 gram.
3. klinische verdenking op nosocomiale sepsis en/of meningitis. Nosocomiale sepsis/meningitis is gedefinieerd volgens locale definities. (Zie Onderzoeksprotocol, Appendix, figuur 1).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. syndromale of chromosomale aandoeningen.
2. congenitale metabole ziekte.

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Observatieel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	01-03-2009
Aantal proefpersonen:	280
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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

NL22434.029.08