

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: 17-11-2009 Laatst bijgewerkt: 04-05-2024

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

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39201

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

- Het percentage kinderen met een terugkerende infectie, waarvoor opnieuw antibiotica gestart moet worden in de eerste levensmaand, binnen 72 uur na het beëindigen van de antibioticatherapie
- De absolute reductie van de duur van antibiotische therapie

Secundaire uitkomstmaten

- Mortaliteit
- Lengte van ziekenhuisopname

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 een 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 kweekuitslag duurt minimaal 3 dagen. 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 bij neonaten met een zeer geringe verdenking op infectie is van belang, omdat 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, dat wil zeggen zolang een infectie niet bewezen dan wel waarschijnlijk is. Bovendien heeft overbehandeling met antibiotica op populatieniveau het ontstaan van antibiotica-resistentie tot gevolg hetgeen op de langere termijn grote gevolgen heeft voor de gezondheidszorg. Bij het ontstaan van antibiotica resistente bacteriestammen zullen infecties in de toekomst steeds moeilijker of niet meer te behandelen zijn met de huidige antibiotica.

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 zonder dat daarbij de uitkomst verandert.
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 gestarte 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%, 1600 neonaten nodig zijn.

Randomisatie:

Randomisatie tot de standaard therapiegroep (duur antibiotica gebaseerd op beoordeling behandelend arts), dan wel PCT interventiegroep (duur antibiotica afhankelijk van seriele bepaling van PCT) zal op T=0 plaatsvinden. Dit zal per ziekenhuis gebeuren, waarbij er gesloten enveloppen op de afdeling komen te liggen, waarvan de eerste van de stapel gepakt kan worden.

Laboratorium bepalingen:0

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 zal er op t = 12 uur een extra PCT bepaling plaatsvinden.

Patienten worden op basis van risicofactoren, klinische symptomen en resultaten van conventionele laboratoriumbepalingen ingedeeld in 4 categorieën: 4. laag risico (infectie onwaarschijnlijk), 3. gemiddeld risico (infectie mogelijk), 2. hoog risico (infectie waarschijnlijk) 1. infectie bewezen

De duur van antibiotica in de standaard groep is gebaseerd op de beoordeling van de behandelend arts. In categorie 1/2 zal antibiotica gegeven worden gedurende 7-21 dagen, in categorie 3 gedurende 3-7 dagen en in categorie 4 voor 2-3 dagen. In de PCT groep zullen antibiotica bij neonaten in categorie 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.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De duur van antibiotica in de standaard groep is gebaseerd op de beoordeling van de behandelend arts. In categorie 1/2 zal antibiotica gegeven worden gedurende 7-21 dagen, in categorie 3 gedurende 3-7 dagen en in categorie 4 voor 2-3 dagen. In de PCT groep zullen antibiotica bij neonaten in categorie 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, alleen in de PCT-groep, gaat door middel van een prik in de hiel. 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.

In Zwitserland is reeds een pilot studie uitgevoerd waarbij in een groep van

120 neonaten gekeken is of procalcitonine gebruikt kan worden voor de besluitvorming tav antibiotica bij verdenking op neonatale infectie. Zie hiervoor het in het protocol bijgesloten manuscript zoals dat door het wetenschappelijke tijdschrift Neonatology binnenkort gepubliceerd zal worden (Onderzoeksprotocol Appendix III). In deze studie zijn bij de daarvoor gekozen drempelwaarde voor procalcitonine (die in het voorliggende protocol opnieuw gebruikt zal worden) geen heropnames vanwege infectie geweest.

Om het risico zo laag mogelijk te houden, is gekozen voor een relatief hoge, veilige drempelwaarde van procalcitonine. Daarnaast worden antibiotica alleen zo mogelijk gestaakt in de categorieën met mogelijke en onwaarschijnlijke infectie. In de categorie high risk/waarschijnlijke infectie wordt antibiotica gecontinueerd onafhankelijk van het procalcitonine

De veiligheid wordt verder gewaarborgd volgens het standaard Nederlandse gezondheidszorgsysteem. Dit is het systeem zoals dat voor alle pasgeborenen gehanteerd wordt. Een infectie kan zich namelijk ook nog later dan binnen de eerste 3 levensdagen openbaren. Ouders en neonaten hebben 24 uur per dag, 7 dagen in de week toegang tot afdeling en de kinderartsen, waar het kind was opgenomen.

Gedurende de eerste levensweek is daarnaast een kraamverzorgende een deel van de dag in huis bij de pasgeborenen. Deze kraamverzorgende checkt dagelijks basale medische parameters (temperatuur, hartactie, ademhalingsfrequentie, gewicht) en is getraind in het herkennen van symptomen passend bij een infectie. Een infectie kan zich immers bij iedere pasgeborene ook na enige dagen nog ontwikkelen. Om ouders van de studiedeelnemers extra alert te maken en de toegang tot zorg nog laagdrempeliger te maken, zullen ouders bij ontslag, naast de routinematig verstrekte mondelinge informatie, ook een kaart mee naar huis krijgen. Op deze kaart zal vermeld worden wanneer ouders contact dienen op te nemen en op welke wijze ze dat kunnen doen.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015 CN
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015 CN
NL

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 voor aanvang of gedurende de studie; ernstige malformaties

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 13-04-2010
Aantal proefpersonen: 1150
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-11-2009
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-04-2010
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-05-2010
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-06-2010
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-05-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-08-2011

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2014
Soort:	Amendement
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
ClinicalTrials.gov	NCT00854932
CCMO	NL29250.000.09

Resultaten

Einddatum onderzoek: 14-02-2016

Totaal aantal deelnemers: 1071

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries