

bepAling vaN de incidenTle van Clostridium difficile Infecties bij in het ziekenhuis opgenomen PAtienTen bEhandeld met antibiotica

Gepubliceerd: 21-09-2016 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Primaire doel: Bepalen van de incidentie van Clostridium difficile infectie (CDI) bij in het ziekenhuis opgenomen patiënten van 50 jaar en ouder die orale of intraveneuze fluorochinolonen, cefalosporinen, penicillinen + beta-lactamaseremmers,...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmselinfecties
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON42976

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ANTICIPATE

Aandoening

- Maagdarmselinfecties
- Bacteriële infectieziekten

Synoniemen aandoening

Clostridium difficile infectie; diarree veroorzaakt door de bacterie Clostridium difficile

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: DaVolterra, Parijs, Europese subsidie IMI (50%) + DaVolterra (50%)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: antibiotica, Clostridium difficile, microbiom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Incidentie van CDI binnen 28 dagen na start van antibioticabehandeling.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten:

1. Incidentie van CDI binnen 90 dagen na start van antibioticabehandeling.
2. Incidentie van AAD binnen 28 dagen na start van antibioticabehandeling.
3. Incidentie van AAD binnen 90 dagen na start van antibioticabehandeling.
4. Incidentie van CDI en AAD binnen 28 en 90 dagen na start van antibioticabehandeling gestratificeerd voor antibioticaklassen.
5. Incidentie van CDI en AAD binnen 28 en 90 dagen na start van antibioticabehandeling gestratificeerd voor C. difficile colonisatiestatus bij start van de antibioticabehandeling.
6. Tijd tot ontstaan van CDI.
7. Incidentie van CDI bij patienten met voorgeschiedenis van CDI.
8. Bacteriele diversiteit van het intestinale microbiom, zoals bepaald met de Shannon diversity index, op basis van 16S rRNA gene profiling, bij aanvang van de antibioticabehandeling bij patienten die CDI ontwikkelen, patienten die AAD (incl. CDI) ontwikkelen, patienten die non-CDI AAD ontwikkelen, en patiënten die geen diarree krijgen.
9. Change from baseline to day 6 of bacterial diversity and composition of the

intestinal microbiome as assessed respectively by the Shannon diversity index and the Spearman rank correlation coefficient of the relative abundance of OTUs between the start of the antibiotic treatment and day 6 measured by 16S rRNA gene sequencing, by antibiotic class.

10. 3-3-indoxyl sulfate levels in urine at the start of antibiotic treatment in patients developing CDI, patients developing AAD (including CDI), patients developing non-CDI AAD, and non-diarrheic patients.

11. Relationship between 3-3-indoxyl sulfate levels in urine and bacterial diversity and composition of the intestinal microbiome, both at the start of antibiotic treatment and at day 6.

Exploratory endpoints:

1. Number and proportion of study sites/hospitals which included patients in the present study within the desired time window, overall and by country.
2. Number and proportion of study sites/hospitals able to collect the required information on study outcomes (occurrence of AAD/CDI) during hospitalisation and after discharge from hospital, overall and by country.
3. Description of the identified potential bottlenecks for successful execution of the DAV132 RCT, overall and by country.
4. Antibiotic consumption, length of stay in hospital, length of stay in ICU, and mortality in patients with CDI compared to patients not developing CDI, overall and by country.
5. Estimated costs of CDI management, overall and by country.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tijdens en na antibioticabehandeling, verstoren antibioticaresiduen het intestinale microbiom (darmflora) en leiden ze tot negatieve effecten zoals de ontwikkeling van antibioticaresistentie of het optreden van antibiotica-geassocieerde diarree, waaronder antibiotica-geïnduceerde *Clostridium difficile* infectie (CDI). De verspreiding van resistente gram-negatieve bacteriën en de toename van aantal en ernst van CDI worden beschouwd als een wereldwijde bedreiging voor de volksgezondheid. Da Volterra is een biotechnologisch bedrijf dat een nieuw product ontwikkelt, "DAV132 (a medical device in Europe)", met als doel deze negatieve effecten van antibiotica te voorkomen. Da Volterra bereid zich voor op een fase 2-3 randomized controlled trial (RCT) van DAV132 ter preventie van antibiotica-geïnduceerde CDI. De onderzoekspopulatie van de RCT zal bestaan uit in het ziekenhuis opgenomen patiënten van 50 jaar en ouder die worden behandeld met vooraf bepaalde antibioticaclassen waarvan bekend is dat ze het risico op CDI vergroten. De incidentie van CDI in deze populatie is onbekend, echter, de incidentie is een belangrijke bepaler van de benodigde onderzoeksgrootte. Daarom is de hoofddoel van de huidige studie om de incidentie van CDI te bepalen bij patiënten van 50 jaar en ouder die behandeld worden met vooraf gedefinieerde antibioticaclassen tijdens een ziekenhuisopname. Daarnaast, om de doelpopulatie van de DAV132 RCT te optimaliseren, zal het effect van de bedoelde antibiotica op het intestinale microbiom worden bepaald. Tenslotte kunnen biomarkers die het optreden van CDI voorspellen, helpen om patiënten te identificeren met een hoog risico op CDI, wat kan helpen de RCT verder te optimaliseren. Er zijn vooralsnog geen gevalideerde biomarkers beschreven in de literatuur. Bepaling van mogelijke biomarkers is daarom een derde doel van de huidige studie.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

Bepalen van de incidentie van *Clostridium difficile* infectie (CDI) bij in het ziekenhuis opgenomen patiënten van 50 jaar en ouder die orale of intraveneuze fluorochinolonen, cefalosporinen, penicillinen + beta-lactamaseremmers, carbapenems, en/of clindamycine krijgen.

Secondaire doelen:

1. Bepalen van de incidentie van antibiotica-geassocieerde diarree (AAD).
2. Kwantificeren van de voorspellende waarde van asymptomatisch dragerschap van toxine-producerende *C. difficile* bij de start van antibioticabehandeling op het optreden van CDI of AAD.
3. Bepalen van de incidentie van CDI bij patiënten met voorgeschiedenis van CDI.

4. Bepalen of de bacteriele diversiteit van het intestinale microbiom bij de start van antibioticabehandeling voorspelt voor het optreden van CDI / AAD.
5. Bepalen van de verandering van de bacteriele diversiteit en compositie van het intestinale microbiom bij toediening van verschillende antibioticaclassen.
6. Bepalen of 3-indoxyl sulfaat levels in de urine bij de start van antibioticabehandeling voorspelt op het optreden van CDI / AAD.
7. Kwantificeren van de correlatie tussen 3-indoxyl sulfate levels in de urine en de verstoring van het intestinale microbiom bij de start van en tijdens antibioticabehandeling.

Exporatieve doelen:

Ter voorbereiding van een fase II/III RCT van DAV132 zijn de volgende exploratieve doelen vastgesteld:

1. Bepalen van de mogelijkheid van studiesites / ziekenhuizen om patienten te includeren in de huidige studie binnen het vereiste tijds kader.
2. Bepalen van de mogelijkheid van studiesites / ziekenhuizen om de benodigde informatie over uitkomsten (optreden van CDI/AAD) te verzamelen tijdens ziekenhuisopname en na ontslag uit het ziekenhuis.
3. Het identificeren en beschrijven van mogelijke bottlenecks (en oplossingen) voor het succesvol uitvoeren van de RCT.
4. Beschrijven van de uitkomst van CDI.
5. Evalueren van de zorggerelateerde kosten geassocieerd met CDI.

Onderzoeksopzet

Europees, multicenter, prospectief, observationeel cohortonderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Belasting: afname van drie rectale swabs op twee tijdstippen. Afname van twee urinemonsters op twee tijdstippen. Verzamelen van een fecesmonster in geval van diarree. Gedurende 90 dagen bijhouden van het patientendagboek waarin dagelijks 3 ja-nee vragen worden gesteld.

Risico: tijdelijk ongemakkelijk gevoel door de rectale swabs.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX

NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100

Utrecht 3584 CX

NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Mannelijke of vrouwelijke in het ziekenhuis opgenomen patiënt.
2. Leeftijd ≥ 50 jaar.
3. Start van intraveneuze of orale behandeling met beoogde duur van minimaal 5 dagen (minimaal 1 dag voor clindamycine) met minimaal een van de volgende antibiotica-classes, of behandeling gepland binnen de komende 72 uur:
 - Derde- of vierdegeneratie cefalosporinen
 - Fluorchinolonen
 - Penicillinen + beta-lactamaseremmers
 - Clindamycine
 - Carbapenems
4. Getekend informed consent voorafgaand aan inclusie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voortgaande antibioticabehandeling met een van de hiervoor beschreven klassen, gestart meer dan 6 uur voor inclusie in de studie.
2. ICU opname op het moment van inclusie of verwacht binnen 48 uur.
3. Verdenking op of gediagnosticeerde Clostridium difficile infectie (CDI), voortgaande behandeling voor CDI, of diarree op het moment van inclusie.
4. Deelnemer is eerder in deze studie geïncubeerd.
5. Behandeling met probiotica om CDI te voorkomen.
6. Patiënt met een sociale of logistieke conditie die, naar de meding van de onderzoeker, kan interfereren met de uitvoering van het onderzoek, zoals dat de patiënt moeilijk te instrueren is, niet bereid is tot medewerking, of moeilijk te bereiken is na ontslag.
7. Deelnemer van zijn/haar vrijheid beroofd door een justitieel of administratief besluit.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 07-12-2016

Aantal proefpersonen: 50

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-09-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	NCT02896244
CCMO	NL57769.041.16