

Een prospectief gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek naar het effect van vroege antibioticatoediening voor patiënten verdacht van sepsis

Gepubliceerd: 27-03-2014 Laatst bijgewerkt: 24-04-2024

Samengevat heeft dit project de volgende doeleinden: • Het effect van vroeg (pre-hospitale) toediening van antibiotica op de overleving (28 daagse mortaliteit) van patiënten met sepsis, ernstige sepsis en septische shock te evalueren). • De...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43665

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PHANTASi trial

Aandoening

- Bacteriële infectieziekten

Synoniemen aandoening

bloedvergiftiging, sepsis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Fonds NutsOhra; Nederlandse Internisten Vereniging

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: antibiotica, mortaliteit, prehospital, sepsis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

mortaliteitsreductie

Secundaire uitkomstmaten

- opnameduur in het ziekenhuis
- opnameduur op de ICU
- kwaliteit van leven

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sepsis vormt wereldwijd een groot probleem, welke gepaard gaat met hoge mortaliteit en morbiditeit indien deze niet tijdig herkend en behandeld wordt. De incidentie van sepsis steeg de afgelopen jaren fors en door de toenemende vergrijzing en de groeiende groep van immuun- gecompromitteerde patiënten is te verwachten dat deze trend zich in de aankomende jaren zal voortzetten. Een deel van de patiënten die met (ernstige) sepsis opgenomen wordt, heeft intensieve zorg nodig, meestal langdurig op de Intensive Care. De kosten die met een dergelijke langdurige opname gepaard gaan zijn aanzienlijk. Voor de Nederlandse gezondheidszorg komt dit neer op een bedrag van bijna 170 miljoen euro per jaar. Het is bekend dat op lange termijn sepsis veel schade kan veroorzaken. Patiënten die sepsis overleven hebben vaak nog maanden last van de complicaties die ontstaan zijn tijdens of na een langdurige opname op de intensive care (bijvoorbeeld critical illness neuropathie, problemen met spraak of slikken door langdurige beademing). De kwaliteit van leven kan dus fors achteruitgaan na het doormaken van sepsis.

In 2008 werd het VMS veiligheidsprogramma opgestart met als doel vermijdbare onbedoelde schade en sterfte in Nederlandse ziekenhuizen te voorkomen. Een van de thema's in dit programma is: 'Het voorkomen van lijnsepsis en de behandeling van ernstige sepsis'. Dit programma heeft als doel om de sterfte aan sepsis door het toepassen van een gestandaardiseerde behandeling met 15% te verminderen. Deze behandeling is gebaseerd op de internationale richtlijn van

de Surviving Sepsis Campaign, die vroegtijdige antibioticatoediening en agressieve vochtresuscitatie centraal stelt. Door toepassen van deze richtlijn blijkt inderdaad dat een forse daling in sterfte wordt bereikt .

In de praktijk is het echter niet altijd even eenvoudig om deze richtlijn te implementeren en kan er om verscheidene redenen vertraging optreden met het starten van behandeling. De zogenaamde *onset to needle time* kan hierdoor oplopen tot enkele uren. In een recente pilotstudie in het VUMC bleek dat 25% van de patiënten langer dan drie uur moest wachten voordat op de eerste hulp behandeling werd ingezet met antibiotische therapie. Retrospectieve onderzoeken hebben aangetoond dat bij vertraging in de antibioticatoediening, de mortaliteit per uur waarschijnlijk met bijna 8% stijgt. Daarnaast leidt late toediening van antibiotica waarschijnlijk tot grote kans op multi- orgaanfalen. Naast de hogere mortaliteit is multi-orgaanfalen ook direct gecorreleerd aan meer complicaties, langere ligduur en hogere ziektekosten . Hoewel resultaten van goed opgezette prospectieve studies ontbreken, wijzen retrospectieve studies erop dat het dus waarschijnlijk belangrijk is om de onset to needle time zo kort mogelijk te houden. Maar juist door ontbreken van goede opgezette prospectieve studies over de meerwaarde van snelle antibiotica toediening kan de motivatie van de artsen om breed spectrum antibiotica toe te dienen zonder uitgebreide focus onderzoek verminderen. Daarnaast zal een niet goed functionerende acute zorg keten bijdragen aan niet optimale behandeling van sepsis patiënten.

Behandeling van een acuut zieke patiënt vereist een optimaal functionerende acute -zorgketen. Bijna de helft van de patiënten die zich presenteren met sepsis op de SEH worden vervoerd door de ambulance. Dit zijn meestal (ernstige) zieke patiënten. Correcte triage en informatieoverdracht van pre-hospitaal naar intra-hospitaal is hierbij van uiterst groot belang. Incorrecte herkenning van het ziektebeeld of gebrekkige informatieoverdracht kan onnodig veel barrières veroorzaken in het starten met adequate behandeling. Alhoewel iedereen getroffen kan worden door sepsis, loopt met name de oudere populatie met multi-morbiditeit verhoogd risico omdat de herkenning van sepsis in deze patiënten moeizaam loopt. Met de toenemende vergrijzing zal deze groep die *at risk* is alsmaar toenemen. De mortaliteit van sepsis is daarbij nog steeds onacceptabel hoog, in ons eigen ziekenhuis is dat ruim 40% over het afgelopen jaar. Alhoewel de organisatie van traumazorg de laatste jaren grote vooruitgang heeft geboekt, geldt dat niet voor de niet-traumazorg, waar ziektebeelden als sepsis bij behoren; deze is tot op heden nog steeds onterecht onderbelicht.

Ambulancepersoneel heeft in de afgelopen decennia door middel van het leveren van pre-hospitale zorg een substantieel aandeel gehad in het verbeteren van de overleving van trauma patiënten en cardiale patiënten. Analooq hieraan zouden ook patiënten met ernstige sepsis of septische shock kunnen profiteren van pre-hospitale zorg, daar overleving ook grotendeels afhankelijk is van tijdige herkenning en behandeling

Een patiënt met sepsis vereist dus snelle herkenning en betere behandeling. Vroegtijdige antibiotica toediening kan een oplossing zijn om vertraging in behandeling te voorkomen en bijdragen aan betere klinische uitkomsten zoals een

verbeterde overleving, kortere opnameduur en meer kwaliteit van leven. Bovendien gaat een kortere opnameduur uiteraard gepaard met minder kosten, waarvan ook de Nederlandse gezondheidszorg en gemeenschap kunnen profiteren. Tot op heden is er geen prospectief gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek uitgevoerd naar vroegtijdige antibioticatoediening bij sepsis patiënten noch naar de effecten van pre-hospitale antibiotica toediening bij patiënten met sepsis. Het is niet ethisch verantwoord om nu op de SEH, de patiënten verdacht van sepsis te randomiseren naar vroeg of late antibioticatoediening, maar randomiseren in de ambulance kan wel.

Doel van het onderzoek

Samengevat heeft dit project de volgende doeleinden:

- Het effect van vroeg (pre-hospitale) toediening van antibiotica op de overleving (28 daagse mortaliteit) van patiënten met sepsis, ernstige sepsis en septische shock te evalueren).
- De verschillen in totale opnameduur in het ziekenhuis en de opnameduur op de intensive care of medium care, in de interventiegroep te vergelijken met de controlegroep.
- Bepalen of training van ambulancepersoneel gepaard gaat met verbeterde herkenning van sepsis en effecten heeft op verbetering van de ketenzorg.
- Bepalen wat het kwaliteit van leven is een maand na ontslag, en nagaan of er verschillen zijn tussen de interventiegroep en de controlegroep door middel van SF 36 gevalideerde vragenlijsten.
- Bepalen welke factoren invloed hebben op de kwaliteit van leven

Onderzoekopzet

Het betreft een stepped-wedge studie-design met daarbinnen een op patient-niveau gerandomiseerde RCT om het effect van vroegtijdige toediening van antibiotica te onderzoeken. *Stepped-wedge* wil zeggen dat de opleiding van het ambulance personeel stapsgewijs in verschillende regio's zal plaatsvinden. Vanwege organisatorische redenen zal de regio Amsterdam als eerste worden opgeleid. De volgorde waarin de opleidingen in de overige deelnemende regio's zal plaatsvinden, zal worden gerandomiseerd. Elke kwartaal zal er een andere regio worden opgeleid. Tot de tijd van het starten van de opleiding fungeren de overige regio's als controle om te beoordelen of het opleiden effect heeft op de incidentie van herkende sepsis in de ambulance. Vanaf het moment dat de opleiding heeft plaatsgevonden zullen deelnemende patiënten vervoerd met ambulance en verdacht van sepsis worden gerandomiseerd naar al dan niet vroegtijdige toediening van antibiotica. Voor deze opzet is gekozen omdat het niet ethisch is patiënten verdacht van sepsis al vroegtijdig antibiotica toe te dienen zonder dat opleiding van het personeel heeft plaatsgevonden. Bovendien kan opleiding alleen op clusterniveau geregeld worden. Gedurende de studie zullen enkele interim-analyses worden uitgevoerd voor de effectiviteit van vroegtijdige toediening van antibiotica gemeten aan de hand van de 28 dagen

mortaliteit.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Ambulancepersoneel zal worden opgeleid en getraind in het herkennen van sepsis en het initiëren van behandeling. De prehospital sepsis behandeling groep krijgt bij afwezigheid van contra indicaties, na de afname van bloedkweek: antibiotica in de vorm van 2000 mg ceftriaxon. De controlegroep krijgt geen antibiotica toegediend.

Inschatting van belasting en risico

Aangezien het om een standaard behandeling gaat waarbij tijdstip van behandeling onderzocht wordt verwachten we geen verhoogd risico op complicaties in de onderzoekspopulatie

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

de Boelelaan 1118
Amsterdam 1081 HZ
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

de Boelelaan 1118
Amsterdam 1081 HZ
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) anamnestic zijn er aanwijzingen voor een infectie en een lichaamstemperatuur van boven de 38 graden celcius of onder de 36 graden celcius, EN 2) minimaal een van de volgende criteria is aanwezig: - een ademfrequentie van meer dan 20 keer per minuut; - een hartslag frequentie van meer dan 90 slagen per minuut, -

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- leeftijd < 18 jaar
- bekende ernstige allergische reactie voor ceftriaxon of andere beta-lactam antibiotica
- zwangerschap
- orthopedische patienten met geïnfecteerde prothese (e.g. knieprothese, endoprothese van de heup)

Onderzoekopzet

Opzet

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

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-06-2014

Aantal proefpersonen: 2800
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2015
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2016
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	ID
CCMO	NL42001.029.13