

Observationele prospectieve multicenter studie om een nieuw multi-parametrisch diagnostisch model te ontwikkelen voor in het ziekenhuis opgenomen patiënten en patiënten welke zich presenteren op de Spoedeisende Hulp met lagere luchtweginfecties en/of sepsis.

Gepubliceerd: 10-09-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het ontwikkelen van een nieuw multi-parametrische diagnostisch model voor de behandeling van patiënten met OLWI en / of sepsis dat zal worden gebaseerd op nieuwe pathogeen-en-host gerelateerde factoren.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON44266

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TAILORED-behandeling

Aandoening

- Overige aandoening
- Bacteriële infectieziekten
- Luchtweginfecties

Synoniemen aandoening

Lage luchtweginfecties en Sepsis (bloedvergiftiging)

Aandoening

sepsis en virale infecties

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Europese Unie: FP7 grant

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: diagnostisch hulpmiddel, lage luchtweginfectie, sepsis (bloedvergiftiging)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Sensitiviteit en specificiteit voor een multi-parametrische diagnostisch model, met behulp van verschillende pathogene- en host- factoren, met als doel onderscheid te kunnen maken tussen bacteriële en virale etiologie bij patiënten met OLWI en / of sepsis.

Secundaire uitkomstmaten

- 1) De diagnostische betrouwbaarheid (sensitiviteit en specificiteit) voor host-gerelateerde individuele biomarkers, in het onderscheiden in bacteriële, virale en schimmel etiologie en andere oorzaken bij patiënten met OLWI en / of sepsis
- 2) De diagnostische betrouwbaarheid (sensitiviteit en specificiteit) voor sets van bloed biomarkers, voor het onderscheiden van Gram-positieve en Gram-negatieve of atypische etiologie bij patiënten met OLWI en / of sepsis
- 3) Toezicht op de temporele dynamiek van bloedbiomarkers in de loop van de ziekte bij patiënten met OLWI en / of sepsis

- 4) Een lijst van belangrijke bacteriële microbiome componenten die zijn geassocieerd met slechte of gunstige klinische uitkomst bij patiënten met LTRI en / of sepsis
- 5) De diagnostische betrouwbaarheid (sensitiviteit en specificiteit) bij vloeistofchromatografie - massaspectrometrie (LC-MS/MS) en lipide-gebaseerde eiwitimmobilisatie (LPI) - proteomics gebaseerde snelle detectie techniek in het identificeren van pathogenen in klinische monsters van patiënten met OLWI en / of sepsis
- 6) Een web- based applicatie die artsen voorziet van een aanbevolen anti-microbiële behandeling op basis van klinisch , moleculaire en biochemische patiëntengegevens.
- 7) Het definiëren van genetische mechanismen die ten grondslag liggen aan verschillen in host-response bij patiënten met virale versus bacteriële infecties.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In de afgelopen 70 jaar hebben antibiotica hun dienst bewezen als eerste verdedigingslinie tegen infectieziekten. Zoals bekend zijn antibiotica echter alleen effectief tegen bacteriële infecties en niet tegen infecties veroorzaakt door een virus (bijvoorbeeld een verkoudheid of de griep). Ondanks de grote bijdrage van antibiotica aan het verbeteren van de wereldwijde gezondheidszorg weten we tegelijkertijd ook dat antibiotica behoren tot de groep meest niet goed gebruikte geneesmiddelen. Een inschatting is dat wereldwijd momenteel in 40 tot 70% van de gevallen onnodig antibiotica gebruikt/voorgeschreven wordt. Dat komt mede door het ontbreken van snelle effectieve diagnostische hulpmiddelen om een goed onderscheid te kunnen maken tussen een virale of een bacteriële infectie. Enerzijds veroorzaakt het niet juist inzetten van antibiotica het ontstaan van onnodige bijwerkingen, die van invloed kunnen zijn

op de behandeling van patiënten. Anderzijds leidt het niet juist inzetten van antibiotica tot het ontstaan van antibiotica resistente bacteriën, één van de meest grote bedreigingen voor de wereldwijde gezondheidszorg. Om deze uitdaging aan te gaan worden nieuwe diagnostische instrumenten ontwikkeld die werken op basis van het lichaamseigen afweersysteem welke gebruik maken van een eenvoudige bloedtest die, volgens verwachting, in de toekomst binnen twee uur informatie moeten geven of een arts een antibioticum voor moet schrijven of niet. Door deel te nemen aan dit onderzoek wordt bijgedragen aan de ontwikkeling van nieuwe diagnostisch instrumenten, waarvan verwacht wordt dat deze in de toekomst sneller en nauwkeuriger de oorzaak van infectieziekten kunnen diagnosticeren en tegelijkertijd een juiste voorschrijving van antibiotica bewerkstelligt.

Doel van het onderzoek

Het ontwikkelen van een nieuw multi-parametrische diagnostisch model voor de behandeling van patiënten met OLWI en / of sepsis dat zal worden gebaseerd op nieuwe pathogeen-en-host gerelateerde factoren.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve observationele klinische studie waaraan 1200 kinderen en volwassenen uit Israël en Nederland mee gaan doen. Het onderzoek zal worden uitgevoerd in twee fasen : In fase A zullen 900 patiënten worden ingesloten met als doel het ontwikkelen van nieuwe multi - parametrische diagnostische modellen evenals behandel- algoritmen, terwijl Fase B is gericht op het testen en valideren van de multi- parametrische diagnostische modellen met een verse cohort van 300 patiënten.

Deelname aan het onderzoek in fase A en B, bestaat uit de verzameling van demografische en klinische gegevens en het verkrijgen van een bloedmonster (een serum buis en een plasma- buis) en twee neusswabs. De bloedmonsters worden gebruikt voor screening op eiwit - en / of RNA gebaseerde diagnostische biomarkers en voor host DNA screening. De neusswabs zullen worden gebruikt voor verschillende doeleinden: (i) een grondig microbiologische en moleculair onderzoek van de ziekteverwekkers middels gebruik van multiplexe-PCR assays om de diagnose bij patiënt vast te stellen , (ii) het bestuderen van het respiratoire microbiome bij OLWI en / of sepsis patiënten ; (iii) ontwikkelen van een spectrometrische detectie techniek voor de identificatie van microbiële pathogenen en anti-microbiële resistentie. Bovendien zal ontlasting worden verzameld in geval van diarree voor het vaststellen van een definitieve diagnose en identificatie van clostridium difficile infecties.

Bij 830 patiënten (van de 1200), zal een bloedafname en afname van twee neusswabs plaatsvinden op twee tijdstippen (bij inclusie en opnieuw na 3-5 dagen) met het oog op het verkrijgen van een beter begrip van de temporele dynamiek van de host- en pathogene interacties.

Patiënten in het onderzoek zullen worden behandeld volgens de standaard

patiëntenzorg (GCP) en volgens de standaard institutionele procedures. De onderzochte test vereist de meting van meerdere host - en pathogeen gerelateerde parameters: op basis van bloed , eiwit- en RNA-, biomarkers, en host DNA, respiratoire microbiome en pathogeen proteomics . De verzamelde gegevens zullen dienen voor het ontwikkelen en valideren van nieuwe diagnostische instrumenten voor het maken van onderscheid tussen infectie soorten , detectie van pathogene soorten en hun resistentie tegen antibiotica, en een nieuwe behandel-algoritme dat klinische, moleculaire en biochemische data integreert.

Een samengestelde referentiestandaard zal worden gebruikt om de diagnose van elke patiënt te bepalen. Alle klinische, radiologische, microbiologische, laboratoriumgegevens en gegevens van de follow-up van elke patiënt, zullen worden opgenomen in een speciaal eCRF. Op basis van deze gegevens wordt de diagnose van elke patiënt bepaald door een panel van drie onafhankelijke artsen. De artsen krijgen de uitslag van elkaar noch de uitslag van de test te horen. In deze studie, zal unanieme overeenstemming van alle drie de experts (" consensus -overeenkomst ") worden gezien als de echte diagnose en worden gebruikt om de betrouwbaarheid van de test te bepalen.

Zowel de klinische gegevens (eCRFs) en onderzoeksgegevens (host biomarkers , de microbiome analyse , de pathogene profilering) worden geüpload naar een centrale database die wordt gebruikt om een nieuw multi - parametrisch model voor de diagnose OLWI en / of sepsis te ontwikkelen.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten die aan deze studie meedoen worden niet bloot gesteld aan een te onderzoeken nieuw geneesmiddel en ondergaan ook geen experimenteel onderzoek of procedure. De deelnemers worden wel aan een minimaal risico bloot gesteld vanwege het verzamelen van een of twee veneuze bloedafnames en vanwege het afnemen van twee neus uitstrijkjes. Het risico van een standaard bloedafname bestaat uit krijgen van een lokale ontstekingsreactie, een ongemakkelijk gevoel, pijn of een onderhuidse bloeding veroorzaakt door een scheurtje in de ader. Het risico van een neusuitstrijkje bestaat uit een ongemakkelijk gevoel of beperkte pijnklachten. Deze procedures zijn erg gangbaar in de klinische praktijk en worden veelvuldig toegepast. Het medisch personeel dat deze procedures uitvoert is hoog gekwalificeerd en ervaren in het uitvoeren van deze procedures. De deelnemers aan deze studie zullen geen direct voordeel ondervinden van deelname aan het onderzoek. De uitkomst van het onderzoek heeft geen effect op de diagnose, prognose of behandeling van de deelnemer. Echter, door deel te nemen aan het onderzoek dragen de patienten bij aan het valideren van een testmethode, die kan differentiëren tussen een virale en bacteriële infectie. Van deze test wordt verwacht dat het mogelijk wordt om sneller en meer precies een diagnose te stellen van de infectieuze oorsprong en daardoor een beter gebruik van antibiotica mogelijk wordt.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3584 EA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3584 EA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patiënten (kinderen en volwassenen) in de leeftijd van *1 maand die het ziekenhuis opgenomen zijn of de SEH bezoeken met een vermoedelijke respiratoire infectie en / of sepsis (waarvan de eerste symptomen * 8 dagen voor inclusie zijn begonnen) of patiënten met een niet-infectieuze ziekte, komen in aanmerking voor inclusie .;-De OLWI groep moet

aan de volgende criteria voldoen :

De aanwezigheid van twee of meer van de volgende symptomen :

- Tachypneu*
- Hoest
- Neusvleugelen
- Intrekkingen
- Rales (reutelen)
- Expiratoir piepen en/of verminderd ademgeruis;* (WHO leeftijd-specifieke criteria voor tachypnea zullen worden gebruikt: een ademfrequentie van meer dan 50 ademhalingen per minuut bij kinderen van 2-12 maanden oud: meer dan 40 ademhalingen per minuut bij kinderen 1-5 jaar oud, en meer dan 30 ademhalingen bij kinderen ouder dan 5 jaar) ; -De Sepsis groep moet aan de volgende criteria voldoen :

Sepsis wordt gedefinieerd volgens het systemische ontstekingsreactie syndroom (SIRS) door infectieuze agents . SIRS zal worden bepaald op basis van gepubliceerde criteria (The International Sepsis Definitions Conference, 2001) op basis van:

- Hartslag (hoger dan 90/min)
- Ademfrequentie (hoger dan 20/min of PaCO₂ lager dan 32 mmHg)
- Lichaamstemperatuur (hoger dan 38 ° C of lager dan 36 ° C)
- Witte bloedcellen (hoger dan 12.000 cellen /µl of lager dan 4000 / µl));SIRS wordt gedefinieerd als dat aan tenminste twee van de bovenstaande criteria wordt voldaan, waarbij een van beide een abnormale temperatuur of een afwijkend aantal witte bloedcellen moet zijn.;-Kinderen met sepsis

Omdat de normale fysiologische variabelen verschillend zijn voor kinderen, worden de SIRS criteria apart gedefinieerd voor kinderen onder de 18 jaar. SIRS criteria worden per leeftijdsgroep bepaald volgens de richtlijnen van de International Pediatric Sepsis Consensus Conference 2005 (Pediatric Critical Care Medicine, 6 (1); 2 -8, 2005) en Protocol pag. 29-30. Deze criteria zijn ook gebaseerd op de hartslag, de ademhaling, de lichaamstemperatuur en het aantal witte bloedcellen.

Ook bij kinderen geldt dat SIRS wordt gedefinieerd als aan tenminste twee van de bovenstaande criteria wordt voldaan, waarbij een van beide een abnormale temperatuur of een afwijkend aantal witte bloedcellen moet zijn. ;De niet - infectieuze groep omvat :

- Patiënten met een niet - infectieuze ziekte

Deze patiënten zullen naar verwachting inflammatoire processen doormaken die niet-infectieus van origine zijn (bijvoorbeeld acuut myocardiinfarct, botbreuken ect.)

Kinderen uit deze groep kunnen alleen worden geïnccludeerd indien bloedafnames voor deze studie te combineren zijn met de standaard bloedafnames.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Een episode van koorts tijdens de afgelopen 3 weken
- Een bewezen of vermoedelijke humaan immunodeficiëntie virus (HIV) -1 , hepatitis B virus (HBV) of hepatitis C virus (HCV) infectie.
- Aanwezigheid van voor de hand liggende alternatieve oorzaken van ademnood, zoals hartfalen of pneumothorax

- Patiënten met een nosocomiale OLWI (ontwikkeld > 3 dagen na ziekenhuisopname)
- Post - transplantatie patiënten
- Aangeboren immuundeficiëntie (CID)
- Active hematologische maligniteit
- Huidige behandeling met immuun-onderdrukkende of immuun-modulerende therapieën waaronder :
 - * - Chemotherapie
 - * - Radiotherapie
 - * - Hoge dosis steroïden > 1 mg/ kg/ dag prednison of equivalent daarvan in de afgelopen 2 weken
 - * - Monoklonaal antilichaam of intraveneuze IgG (IVIG)
- Cyclosporine
- * - Anti - TNF- middelen
- * - Interferon (van alle soorten)
- Andere ernstige ziekten die de levensverwachting en de kwaliteit van leven beïnvloeden:
 - Matige tot ernstige psychomotore retardatie
 - Matige tot ernstige aangeboren metabole ziekten
 - Bij kinderen alleen : Andere ernstige ziekten met een levensverwachting van minder dan een jaar .

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	17-11-2014
Aantal proefpersonen:	485
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-09-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-10-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-01-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-09-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-11-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-03-2016

Soort: Amendement

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

ClinicalTrials.gov
CCMO

ID

NCT02025699
NL47610.041.14

Resultaten

Einddatum onderzoek: 27-06-2016
Datum resultaten gemeld: 20-12-2018
Totaal aantal deelnemers: 467

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900