

Ontwikkeling van een nieuwe strategie om sepsis vroeg te herkenning

Gepubliceerd: 26-06-2018 Laatst bijgewerkt: 12-04-2024

Om de reproduceerbaarheid van de eerder geïdentificeerde "cellular reprogramming" profiel van sepsis bij deelnemers uit verschillende leeftijdsgroepen te valideren en aan te tonen. De validatie studie zal ook leiden tot verfijning van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46603

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Sepsis Transcriptoom

Aandoening

- Overige aandoening
- Bacteriële infectieziekten

Synoniemen aandoening

bloedinfectie, bloedvergiftiging, sepsis

Aandoening

sepsis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Diagnose, Herkenning, Sepsis, Transcriptoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Moleculaire analyse

- CR-genexpressie (RNA) -handtekening (bijv. gemeten door RNA-sequencing en qPCR)

Ziekte ernst

- Diagnose van sepsis
- Biomarkers van de ernst van de ziekte
- Vermoedelijke infectiebron
- Behandelingsparameters
- Vitale functies bij presentatie en na 3 uur
- Klinische vertoningsscore bij presentatie en na 3 uur
- MEDS score bij presentatie en na 3 uur
- SOFA-score bij presentatie en na 3 uur
- APACHE-II score bij presentatie en na 3 uur
- PIRO score bij presentatie en na 3 uur
- Orgaanfalen-vrije dagen
- Opname op de ICU

- Duur van het verblijf op ICU
- Duur van het ziekenhuisverblijf
- Vooruitgang tot septische shock (d.w.z. aanhoudende hypotensie ondanks adequate vloeistofreanimatie)
- Sterftecijfer in het ziekenhuis
- 28 dagen mortaliteit

Demographic parameters, medication use, co-morbidity and functional status

- Demographic characteristics (i.e. age, sex)
- Smoking
- Known pregnancy
- Co-morbidity: Charlson comorbidity index
- Functional status: Barthel Index and WHO performance index
- Medication use

Secundaire uitkomstmaten

Moleculaire analyse

- Genoom analyse (bijv. m.b.v. DNA sequencing en PCR)
- Proteoom analyse (bijv. meting eiwit-levels m.b.v. Olink proteomics en ELISA)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sepsis wordt gedefinieerd als een levensbedreigende orgaanstoornis veroorzaakt door een ontregelde gastheerrespons op infectie. Het komt voor bij mensen van alle leeftijden, met aanzienlijke morbiditeits- en sterftecijfers in Canada en de rest van de wereld (Singer, 2016). Sepsis is ook een van de belangrijkste

doodsoorzaken op volwassen leeftijd, maar vooral bij ouderen (Starr, 2014). De Surviving Sepsis Campaign schat dat het jaarlijks ongeveer 5 miljoen sterfgevallen veroorzaakt. Momenteel duurt een microbiologische diagnose minstens 30 uur nodig en worden klinici gedwongen om empirisch te behandelen met antibiotica tijdens het wachten op resultaten. In 30-50% van de gevallen worden retrospectieve initiële antibiotica als ontoereikend erkend. Dit komt deels omdat 'laatste lijn' antibiotica niet worden aanbevolen als onderdeel van de initiële therapie, omdat dit zou leiden tot een toename van de prevalentie van organismen die resistent zijn tegen deze cruciale antibiotica. De huidige klinische diagnostische methoden zijn niet alleen variabel en subjectief (Rhee, 2016), maar ze zijn ook ongevoelig: bij de helft van de septische patiënten wordt nooit een veroorzakend organisme gevonden. Naar onze mening is deze benadering van diagnose en behandeling van sepsis onaanvaardbaar, aangezien het risico van overlijden elk uur met 8% toeneemt dat ongepaste antibiotica worden gebruikt.

Bovendien is na de eerste sterke ontstekingsreactie op primaire infectie de volgende fase van ziekte bij septische patiënten een diepe immuunsuppressie, die is gekoppeld aan een biologisch fenomeen dat bekend staat als endotoxinetolerantie of "cellular reprogramming" (CR). Beeson (Beeson, 1946) meldde CR voor het eerst in 1946 als het afnemen van de koortsreactie van konijnen die herhaalde dagelijkse injecties van dezelfde dosis tyfusvaccin hadden ondergaan. Vervolgens werd gevonden dat neutrofielen en monocytën geïsoleerd uit later stadium septische patiënten een staat van hyporesponsiviteit vertoonden, inclusief de afwezigheid van pro-inflammatoire cytokineproductie en lage niveaus van HLA-DR-expressie, en dat deze patiënten niet in staat zijn om zich verdedigen tegen secundaire infecties. Evenzo hebben patiënten die acute septische shock overleven, tekortkomingen in de activatie van monocytencellen die twee weken (of langer) aanhouden. CR omvat een suppressief effect geïnduceerd door blootstelling aan meer dan één dosis microbiële signatuurmoleculen zoals endotoxine / lipopolysaccharide (of de bacteriën die deze bevatten). Deze moleculen in een enkele dosis zijn krachtige inductoren van ontsteking. Later werd vastgesteld dat herhaalde doses van verschillende microbiële moleculen die ontstekingen induceren, kunnen leiden tot dezelfde onderdrukkende effecten en daarom wordt het fenomeen correcter cellulaire herprogrammering (CR) genoemd. Belangrijke aspecten van het CR-fenotype zijn: (i) een onvermogen van cellen om te reageren op gerelateerde stimuli (immuun-amnesie) (Biswas, 2009), (ii) kruistolerantie voor andere bacteriële signatuurmoleculen, en (iii) de lange duur van de opnieuw geprogrammeerde cellen in overeenstemming met de lange termijn aard van sepsis.

In deze fase van CR tijdens sepsis kunnen dodelijke secundaire infecties voorkomen die een aanjager van sterftcijfers worden, maar klinici hebben geen middel gehad om te identificeren wanneer immuunonderdrukking echt voorkomt (Zhao, 2016) en na tientallen jaren van onderzoek konden klinici niet voorspellen wanneer een septische patiënt zal overgaan naar een immunosuppressieve toestand die een snelle klinische verslechtering signaleert.

In onze poging om dit te onderzoeken, hebben we CR- en ontstekingshandtekeningen gedefinieerd met behulp van transcriptomics op mononucleaire cellen van humane vrijwilligers uit perifeer bloed, die respectievelijk eenmalig (inflammatoir) of tweemaal (CR) met endotoxine (LPS) (Pena, 2011) werden uitgedaagd. In een vervolgstudie hebben we de sterke aanwezigheid van een genexpressiehandtekening van CR aangetoond. Onze conclusies werden geïnformeerd door zowel een meta-analyse van 592 patiënten, waaronder zowel pediatrie als volwassen sepsis-cohorten, en door een eerste enkelblinde observationele klinische studie bij volwassen patiënten op de afdeling spoedgevallen (72 patiënten), bij de eerste klinische presentatie. Deze observaties zijn fundamenteel en nieuw. Met dit project is ons hoofddoel om een **validatiefase uit te voeren met een groter cohort, in een multicenter, internationaal onderzoek. De resultaten van deze studie zullen enorme implicaties hebben in de behandeling van sepsis, met betrekking tot vroege diagnose en prognose, evenals het ondersteunen van vroege toepassing van geschikte therapieën waaronder antimicrobiële en niet-farmaceutische (bijvoorbeeld immuunmodulerende) strategieën.

Doel van het onderzoek

Om de reproduceerbaarheid van de eerder geïdentificeerde "cellular reprogramming" profiel van sepsis bij deelnemers uit verschillende leeftijdsgroepen te valideren en aan te tonen. De validatie studie zal ook leiden tot verfijning van de geïdentificeerde biomarkers voor patiënten met sepsis. De systeem-biologie analyse zal vermoedelijk leiden tot meer inzicht in de pathofysiologie van sepsis, door bevindingen op het niveau van het transcriptoom te associëren met variatie in het genoom en proteoom.

Onderzoeksopzet

Deze studie is opgezet als een multicenter prospectieve cohortstudie, waarin elk centrum naar verwachting 100 proefpersonen en 10 controles zullen includeren. Transcriptome analyse zal uitgevoerd worden op het bloedmonster verzameld bij presentatie op de spoedeisende hulp (SEH); deze bevindingen zullen worden geassocieerd met klinische parameters van sepsis. In een subset van 50 patiënten met sepsis zullen de transcriptoom vervanderingen gerelateerd worden aan variatie in het genoom en veranderingen in het proteoom.

Groepen:

- Sepsis (n = 1000, waarvan n = 100 geïncludeerd worden in het UMCG)
- Chirurgie (controlegroep, n = 100, waarvan n = 10 geïncludeerd worden in het UMCG)

Studiefasen:

Fase 1. verfijning van het CR genexpressie-profiel

Fase 2. validatie van het CR genexpressie-profiel

Fase 3. systeem-biologie analyse van het CR genexpressie-profiel

Opmerking: elke studiefase heeft een specifiek doel; om deze doelstellingen te beantwoorden zullen de gegevens en de bloedmonsters verzameld van beide studiegroepen in twee fasen worden geanalyseerd; de derde fase omvat alleen patiënten met sepsis.

Inschatting van belasting en risico

Studiedeelnemers wordt gevraagd om bloed te geven door middel van een (minimaal invasieve) venapunctie tijdens hun verblijf op de SEH; deze bloedafname wordt gecombineerd met het verzamelen van bloed voor de normale routine onderzoeken, om het ongemak zoveel mogelijk te beperken voor de studiedeelnemer. Deelnemers zullen zelf niet direct kunnen profiteren van de resultaten. De resultaten kunnen echter van groot belang zijn om de snelheid en nauwkeurigheid van de diagnose bij patiënten met sepsis te verhogen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 AV
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 AV
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)

Onderzoeksgroep (sepsis):

- Patienten die zich presenteren op de spoedeisende hulp (SEH)
- Klinische verdenking op SEH obv tenminste 2 SIRS criteria en verdenking infectie
- 19 jaar of ouder; Controlegroep (chirurgie):
- Patienten die een operatie ondergaan
- 19 jaar of ouder
- Elective chirurgische ingrepen aan KNO-tractus of orthopedie waaronder grote gewrichten waaronder heup, knie, enkel, schouder, pols

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Terminaal ziek (verwacht overlijden < 12 uur)
- Bloedafname niet mogelijk
- Bloedafname niet mogelijk < 24 uur na contact met arts op SEH

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-08-2018
Aantal proefpersonen:	100
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	NL65140.042.18