

Het voorkomen van ernstige infectieuze complicaties na colorectale chirurgische ingrepen middels preoperatieve orale antibiotische decontaminatie van het maagdarmkanaal

Gepubliceerd: 27-06-2016 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Het onderzoeken van de effectiviteit van preoperatieve orale antibiotische profylaxe (Pre-OP) in aanvulling op de perioperatieve intraveneuze antibiotische profylaxe op het ontwikkelen van postoperatieve wondinfecties na electieve colorectale...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47368

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PreCaution

Aandoening

- Bacteriële infectieziekten
- Maagdarmstelsel therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

Postoperatieve wondinfectie, wondinfectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Antibiotische profylaxe, Colorectale operatie, Postoperatieve wondinfectie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het bepalen van het effect van Pre-OP in aanvulling op de standaard perioperatieve intraveneuze antibiotische profylaxe voorafgaand aan electieve colorectale operaties op de cumulatieve incidentie van diepe postoperatieve wondinfecties en/of mortaliteit binnen 30 dagen na de operatie.

Secundaire uitkomstmaten

1. Het bepalen van het effect van Pre-OP in aanvulling op de standaard perioperatieve intraveneuze antibiotische profylaxe voorafgaand aan electieve colorectale operaties op:
 - De cumulatieve incidentie van diepe wondinfecties binnen 30 dagen na de operatie
 - De all-cause mortaliteit binnen 30 dagen na de operatie
 - De cumulatieve incidentie van oppervlakkige wondinfecties binnen 30 dagen na de operatie
 - De cumulatieve incidentie van naadlekkage binnen 30 dagen na de operatie
 - De cumulatieve incidentie van re-laparotomie binnen 30 dagen na de operatie
 - De cumulatieve incidentie van bacteriëmie binnen 30 dagen na de operatie
 - De cumulatieve incidentie van infecties met multi-resistentie

Enterobacteriaceae (HRE) en Clostridium difficile binnen 30 dagen na de operatie

- De aanwezigheid van HRE in de intestinale flora 30 dagen na de operatie
- Het gebruik van antibiotica tijdens de ziekenhuisopname, tot 30 dagen na de operatie
- De all-cause mortaliteit 6 maanden na de operatie
- De kwaliteit van leven 6 maanden na de operatie
- Postoperatieve opname duur (inclusief IC) tot 6 maanden na de operatie
- Het aantal heropnames (inclusief IC) tot 6 maanden na de operatie
- De gemaakte zorgkosten in het ziekenhuis 6 maanden na de operatie

2. Het identificeren van risicofactoren voor het ontwikkelen van postoperatieve wondinfecties en bepalen of deze afhankelijk zijn van:

- Het type operatie
- Het gebruik van Pre-OP

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Gastro-intestinale operaties, waaronder colorectale operaties, zijn belangrijke therapeutische interventies. Op jaarbasis worden circa 44.000 ingrepen uitgevoerd in Nederland. Postoperatieve wondinfecties (POWI) zijn veelvoorkomende complicaties van deze ingrepen, met een incidentie tussen de 10 en 20%. De belangrijkste gevolgen van een POWI zijn onder andere een langere ziekenhuisopname op de verpleegafdelingen, maar tevens een verhoogde kans op heropnames, IC opname, sepsis of overlijden. Het relatieve risico om te overlijden is 2.2 (95% CI 1.1 * 4.5) ten opzichte van patiënten die geen POWI ontwikkelen.

Het toedienen van perioperatieve intraveneuze antibiotica is opgenomen in de nationale richtlijnen als standaard behandeling om het aantal postoperatieve te

verlagen. Uit eerdere studies is gebleken dat het daarnaast toepassen van preoperatieve antimicrobiële profylaxe het aantal POWI na colorectale chirurgie nog sterker zou kunnen terugdringen. De observationele studie van Morris uit dit jaar liet een reductie van 50% in het aantal POWI na toepassing van preoperatieve antibiotische profylaxe. Een recent gepubliceerde Cochrane review gebaseerd op 13 studies laat een vergelijkbaar effect zien. Deze review toont een relatief risico van 0.55 (95% CI 0.13-.087) op het ontwikkelen van POWI wanneer preoperatieve orale antibiotische profylaxe wordt gecombineerd met perioperatieve intraveneuze profylaxe, vergeleken met patiënten die alleen perioperatief antibiotica kregen toegediend.

De resultaten van deze studies zijn veelbelovend. Echter werd in de voorgaande studies ook gebruik gemaakt van mechanische voorbereiding van de darm, een techniek waarvan gebleken is dat deze juist nadelige gevolgen kan hebben voor het postoperatieve beloop. Ook is het overgrote deel van de studies niet gerandomiseerd of geblindeerd uitgevoerd, wat de toepasbaarheid en reproduceerbaarheid van de resultaten moeilijk maakt.

Doel van het onderzoek

Het onderzoeken van de effectiviteit van preoperatieve orale antibiotische profylaxe (Pre-OP) in aanvulling op de perioperatieve intraveneuze antibiotische profylaxe op het ontwikkelen van postoperatieve wondinfecties na electieve colorectale operaties.

Onderzoeksopzet

Dubbel blinde, gerandomiseerde, placebo gecontroleerde multicenter klinische trial.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie betreft Pre-OP of een placebo. Actieve medicatie (Pre-OP) is een oplossing van colistine sulfaat (20 mg/ml) en tobramycine (16 mg/ml). De placebo's zijn identiek in kleur, geur en smaak maar bevatten geen antibiotische ingrediënten. Alle patiënten zullen 4 maal daags 5 ml van de studiemedicatie oraal innemen, gedurende de laatste 3 dagen voorafgaand aan de operatie. In totaal zal elke patiënt dus 12 doses van de studiemedicatie innemen.

Inschatting van belasting en risico

Belasting

Patiënten zullen volgens de gebruikelijke procedures worden behandeld voor de aandoening waarvoor zij een electieve operatie ondergaan. Als onderdeel van deze studie zullen geen extra poliklinische bezoeken plaatsvinden en zal niets veranderen aan de behandeling. Een aantal extra procedures zal hier bovenop

plaatsvinden, te weten:

- Inname van de studiemedicatie volgens de instructies
- Invullen van complicatiedagboekje wanneer bijwerkingen optreden
- Tweemaal rectumkweek
- Tweemaal invullen van een vragenlijst over kwaliteit van leven (36 vragen)

Er zal de patiënten geen zaken worden ontzegd wanneer zij deelnemen aan de studie.

Mogelijke risico's

De antibiotica die worden gebruikt in deze studie lijken qua toedieningsvorm, samenstelling en dosering sterk op het concept van selectieve darm decontaminatie (SDD), een antibiotische profylaxe die in Nederland als standaard behandeling wordt toegepast op de IC's ter preventie van infecties. De ervaring met SDD is uitgebreid: al decennia lang worden antibiotica in deze samenstelling onderzocht. Met deze kennis denken wij daarom een betrouwbare inschatting te kunnen maken van de eventuele risico's die de interventie (Pre-OP) met zich meebrengt.

De antibiotica worden oraal toegediend. Omdat het niet resorbeerbare antibiotica betreft, komt er nauwelijks iets van de antibiotica in de bloedbaan na orale inname. Het risico op het ontwikkelen van (systemische) bijwerkingen is daarom gering.

Daarnaast kan de conditie van de proefpersonen als redelijk tot goed worden beschouwd, gezien zij in staat zijn om een electieve, dus planbare, operatie te ondergaan. Eventuele bijwerkingen zullen in dit geval minder van invloed zijn op de fysieke gesteldheid van de proefpersonen dan wanneer de interventie wordt toegepast bij IC patiënten. Tevens maken we gebruik van welomschreven exclusie criteria zodat patiënten die mogelijk een verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van bijwerkingen worden geëxcludeerd van deelname aan de studie.

Een ander aandachtspunt is het induceren van antibiotische resistentie. Het risico op het induceren van resistentie wordt zo klein mogelijk gemaakt door de interventie slechts 3 dagen (72) uur toe te passen. Echter, ook na langdurig gebruik van SDD op de intensive care zijn nog geen aanwijzingen voor resistentie ontwikkeling gevonden.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584CX

NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100

Utrecht 3584CX

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. De patiënt is 18 jaar of ouder ten tijde van de inclusie
2. De patiënt zal electief een colorectale ingreep ondergaan; Bij bovengenoemde patiënten mag geen van de exclusie criteria van toepassing zijn

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten jonger dan 18 jaar
2. Wilsonbekwame patiënten of patiënten die geen informed consent tekenen
3. Patiënten die niet in staat zijn om veilig oraal de studiemedicatie in te nemen
4. Patiënten die een abdominale operatie hebben ondergaan korter dan 30 dagen voor de randomisatie
5. Patiënten met een gedocumenteerde allergie voor ingrediënten in de studiemedicatie (i.e. colistine, tobramycine of andere aminoglycosiden)
6. Patiënten gediagnosticeerd met myastenia gravis

7. Zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven
8. Patiënten die een colorectale ingrepen in acute setting moeten ondergaan (niet electief)
9. Patiënten met een reeds bestaand stoma
10. Patiënten die al deelgenomen hebben aan de PreCaution studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	19-04-2017
Aantal proefpersonen:	966
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	niet van toepassing
Generieke naam:	Colistine sulfaat
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	niet van toepassing
Generieke naam:	Tobramycine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-06-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-09-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-01-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-04-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-05-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-09-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-04-2018

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

ID: 20443

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2015-005736-17-NL
CCMO	NL56697.041.16
OMON	NL-OMON20443