

Biomarkers voor de diagnose van sepsis op de spoedeisende hulp.

Gepubliceerd: 21-07-2022 Laatst bijgewerkt: 04-07-2024

Doelen:1) Om de immuunrespons te vergelijken van patiënten met of zonder sepsis die zich op de SEH presenteren met een (vermoedelijke) infectie.2) Het bepalen van immuunresponsafwijkingen die geassocieerd zijn met een verhoogd risico op het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Bacteriële infectieziekten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON51785

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De BIOSEP Studie

Aandoening

- Bacteriële infectieziekten

Synoniemen aandoening

Sepsis; Bloedvergiftiging

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amsterdam UMC

Overige ondersteuning: European Commision Grant (Horizon 2020)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biomarkers, Sepsis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- SOFA- en MEWS-score verzameld op en tijdens opname;
- Sepsis bij (SEH en/of ziekenhuis en/of IC) opname;
- Definitieve diagnose voor ziekenhuisopname;
- Beoordeling van de immuunrespons van de gastheer door Raman-spectroscopie, transcriptomics, proteomics, lipidomics, metabolomics en darmmicrobiota.

Secundaire uitkomstmaten

- Duur van ziekenhuisopname;
- Duur IC-verblijf;
- Ziekenhuissterfte;
- IC-sterfte;
- 28-dagen sterfte;
- 60-dagen sterfte;
- 1-jaars sterfte;
- Gevolgen van sepsis tot 60 dagen na opname (verminderde executieve functies, zwakte, vermoeidheid, stemming, enz.);
- Heropnames in het eerste jaar na ontslag.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks een wereldwijde afname van de sepsislust, veroorzaakt sepsis nog steeds bijna 20% van alle sterfgevallen wereldwijd [1, 2] en draagt **het aanzienlijk bij aan de sterfte in het ziekenhuis [3]. De Surviving Sepsis Campaign wees op de diagnose als een fundamentele uitdaging [4]. Vroege diagnose en behandeling

zijn cruciaal en gaan gepaard met lagere sterftcijfers [5]. Echter, in de dagelijkse klinische praktijk actie ondernemen bij verdenking van een ernstige infectie, b.v. door het toedienen van antibiotica, duurt het vaak meer dan 4 uur na opname [6]. In vroege stadia van de sepsische respons kan de bron van de infectie onduidelijk zijn en de klinische symptomen niet te onderscheiden van niet-infectieuze ziekten, wat kan leiden tot gemiste of vertraagde diagnoses [7].

Meer dan 25 jaar lang werd sepsis vastgesteld bij patiënten met een infectie die aan twee of meer van de criteria van het systemische inflammatoire responsyndroom (SIRS) voldeden [8]. De beperkte specificiteit van de SIRS-criteria leidde in 2016 tot een herdefiniëring van sepsis waarbij de aanwezigheid van orgaanfalen, gemeten met de sequentiële orgaanfalenbeoordeling (SOFA)-score, bij een patiënt met een (vermoedelijke) infectie centraal kwam te staan **[5]. Bovendien, aangezien de SOFA-score laboratoriumtests vereist, werd de snelle SOFA (qSOFA)-score, die wordt berekend op basis van drie parameters (systolische bloeddruk, ademhalingsfrequentie en Glasgow Coma-schaal), geïntroduceerd om vroege sepsisherkenning aan het bed mogelijk te maken. Helaas mist de qSOFA gevoeligheid [9]. Early Warning Scores (EWS) hebben ook een slechte prognostische waarde bij het voorspellen van sepsissterfte [10]. De meest recente Surviving Sepsis Campaign-richtlijnen bevelen het gebruik van SIRS, National Early Warning Score (NEWS) of Modified Early Warning Score (MEWS) aan als screeningsinstrument voor sepsis [4]. De meest gebruikte zijn de MEWS en NEWS [11]. Om de beperkingen van klinische scores te overwinnen, zijn verschillende biomarkers voor de diagnose van sepsis bestudeerd, maar tot nu toe heeft geen van hen voldoende specificiteit of gevoeligheid om routinematig in de klinische praktijk te worden gebruikt [12, 13]. Bovendien zijn microbiologische kweken tijdrovend en zal slechts een klein percentage van de kweektesten een positief resultaat opleveren voor het bestaan **van microben, dus een ideaal diagnostisch hulpmiddel voor sepsis is op dit moment niet beschikbaar [14].

Gegevens uit de Verenigde Staten (VS) geven aan dat sepsis een veel voorkomende presentatie is op de afdeling spoedeisende hulp (SEH) en ongeveer een derde vertegenwoordigt van alle ziekenhuisopnames die uitmonden in de dood [15]. Bovendien schat een Finse studie uit 2011 dat tot 50% van de ED-presentaties voor een vermoedelijke infectie (gedefinieerd door de beslissing van de arts om monsters voor bloedculturen te nemen) sepsis heeft met een sterftcijfer van 28 dagen tot 30% [16]. Patiënten met in het ziekenhuis opgelopen sepsis lopen zelfs drie keer meer risico op mortaliteit in het ziekenhuis dan patiënten met buiten het ziekenhuis opgelopen sepsis [14].

Na ontslag uit het ziekenhuis hebben patiënten die aanvankelijk waren opgenomen voor sepsis nog steeds een verhoogd risico op overlijden [17]. Gegevens uit de VS toonden aan dat een derde van de overlevenden van sepsis het volgende jaar overlijdt, waarvan de helft van de sterfgevallen verband houdt met complicaties van sepsis. Bovendien ervoer een zesde van de sepsis-overlevenden een ernstige

aanhoudende lichamelijke handicap of cognitieve stoornis [18]. Als gevolg hiervan bevelen de richtlijnen van de Surviving Sepsis-campagne nu beoordeling en follow-up aan voor fysieke, cognitieve en emotionele problemen van patiënten na ontslag uit het ziekenhuis voor sepsis [4]. Hoewel de uitdagingen van het overleven van kritieke ziekten nu steeds beter worden gedocumenteerd, zijn er relatief weinig studies over het verbeteren van herstel en het identificeren van patiënten met een verhoogd risico [17].

Er is een grote behoefte om snel en effectief patiënten op de SEH te identificeren die het risico lopen verder te gaan langs het infectie-sepsisspectrum. De doelstellingen van de huidige studie zijn 1) het vergelijken van de immuunrespons van patiënten met of zonder sepsis die zich op de SEH presenteren met (vermoedelijke) infectie, 2) het bepalen van immuunresponsafwijkingen die geassocieerd zijn met een verhoogd risico op het ontwikkelen van sepsis bij patiënten met naar de SEH met (vermoedelijke) infectie zonder sepsis en 3) om de cognitieve en fysieke gevolgen van sepsis op lange termijn na opname vast te stellen. We zullen de immuunrespons onderzoeken met behulp van Raman-spectroscopie [19, 20] en genomische, transcriptomische, metabolomische en proteomische gegevens om sepsispatiënten beter te stratificeren en inzicht te krijgen in de pathofysiologie van sepsis. De hypothese is dat Raman-spectroscopie kan worden gebruikt als een classificatie van immunologische profielen waarmee een fractie van de populatie met een hoge kans op het ontwikkelen van sepsis kan worden geïdentificeerd. Raman-spectroscopie is een niet-destructieve analytische techniek die de inelastische verstrooiing van licht gebruikt om informatie te verschaffen over de chemische samenstelling. Raman-spectroscopie is onbevooroordeeld in termen van detectie en maakt het mogelijk om de gecombineerde respons van monsters vast te leggen. Raman-spectroscopie kan veranderingen of flukes bepalen

Doel van het onderzoek

Doelen:

- 1) Om de immuunrespons te vergelijken van patiënten met of zonder sepsis die zich op de SEH presenteren met een (vermoedelijke) infectie.
- 2) Het bepalen van immuunresponsafwijkingen die geassocieerd zijn met een verhoogd risico op het ontwikkelen van sepsis bij patiënten die zich op de SEH presenteren met een (vermoedelijke) infectie zonder sepsis.
- 3) Vaststellen van de cognitieve en fysieke gevolgen van sepsis op lange termijn na opname.

Sepsis zal in overeenstemming met de huidige Sepsis 3.0-criteria worden gedefinieerd als een (vermoedelijke) infectie met aanwijzingen voor orgaanfalen, zoals blijkt uit een SOFA-score (Sequentiële Orgaanfalen Beoordeling) van ≥ 2 [5]. Met name bestaat er geen moleculaire definitie van sepsis en is er geen pathologische gouden standaard; daarom beschouwen we, in overeenstemming met de huidige internationale consensus [5], de algemeen gebruikte criteria voor klinisch orgaanfalen (SOFA) als de beste optie. De

SOFA-score is samengesteld uit zes orgaandisfuncties (cardiovasculair, long-, nier-, lever-, stollings- en neurologisch) [21]. De SOFA-score is ontwikkeld voor IC-patiënten, maar de componenten ervan kunnen eenvoudig worden gescoord op een SEH (en ziekenhuisafdeling) met uitzondering van de pulmonale component; deze score voor longdisfunctie is gebaseerd op de PaO₂/FiO₂ (PF)-verhouding, waarbij PaO₂ de partiële zuurstofdruk in arterieel bloed is en FiO₂ de fractie ingeademde zuurstof. Meting van de PaO₂ vereist een arteriële bloedpunctie, die niet routinematig wordt gedaan op de SEH of ziekenhuisafdeling. Daarom zullen we een alternatieve methode gebruiken om de respiratoire SOFA te bepalen door de SpO₂/FiO₂ (SF)-verhouding te bepalen, waarbij SpO₂ perifere zuurstofsaturatie is [22]. SpO₂ wordt routinematig gemeten met een vingerpulsoximeter bij patiënten bij wie een infectie wordt vermoed; FiO₂ is 21% bij het ademen op kamertemperatuur en neemt met 4% toe met elke liter zuurstof die per minuut aan een patiënt wordt toegediend via een neuscanule. Afkapwaarden voor SF-ratio's die correleren met SOFA-pulmonale scores op basis van PF-ratio's zijn gevalideerd in grote datasets [22].

Onderzoekopzet

Prospectief observationeel cohortonderzoek uitgevoerd bij het Amsterdam UMC, locatie AMC en locatie VUmc. We verwachten in 48 maanden maximaal 3120 patiënten op te nemen.

Volwassenen die zich presenteren op de SEH van het Amsterdam UMC met een (vermoedelijke) infectie en een Modified Early Warning Scores (MEWS) van ≥ 2 zullen worden gescreend op geschiktheid voor dit onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten hebben geen voordeel van deelname aan het onderzoek. Patiënten krijgen hun reguliere behandeling zoals bedoeld en dit zal niet worden beïnvloed door het onderzoek. De belasting van de afgenomen bloedmonsters is verwaarloosbaar. Er is geen extra risico verbonden aan deelname aan het onderzoek. Patiënten die deelnemen aan dit onderzoek zullen tweemaal worden onderworpen aan een bloedafname van maximaal 67,5 ml, eenmaal aan een rectaal uitstrijkje en tweemaal aan een vragenlijst (60 dagen en 1 jaar follow-up). Wel zal deelname bijdragen aan de verbetering van de kennis over sepsis.

Contactpersonen

Publiek

Amsterdam UMC

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Amsterdam UMC

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
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)

Verdenking op infectie en verhoogde MEWS score

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Geen informed consent

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 25-10-2022

Aantal proefpersonen: 3120

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-07-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-05-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-06-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
020 566 7389
mecamc@amsterdamumc.nl

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	NL81139.018.22