

Resuscitatie strategieën bij Septische Shock (ReSSeS).

Gerandomiseerde, vroegtijdige behandeling van septische shock met twee verschillende vloeistof strategieën op de intensive care.

Gepubliceerd: 30-09-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

De hypothese bij patiënten opgenomen op een intensive care als gevolg van een septische shock, is dat het toedienen van vloeistof op basis van transpulmonaire thermodilutie gemeten slagvolumevariatie en extravasculair longwater, in meer ventilator...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Nevenaspecten van infecties
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41896

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De ReSSeS studie

Aandoening

- Nevenaspecten van infecties

Synoniemen aandoening

bloedvergiftiging, sepsis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Spectrum Twente

Overige ondersteuning: geen geldstroom

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: intensive care, PiCCO, septische shock, Surviving Sepsis richtlijn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Ventilator vrije dagen vanaf inclusie tot dag 28

Secundaire uitkomstmaten

Tijdsduur van circulatoire shock (tijdsduur van vasopressor therapie).

Overige metingen:

1. Dagelijks lung injury scores (LIS) tot en met dag 5 na inclusie
2. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) tot en met dag 28 na inclusie, inclusief dagen zonder orgaanfalen
3. Evolution of renal function (RIFLE) gedurende de eerste 5 dagen na inclusie en het gebruik van dialyse
4. Vochtbalans gedurende de eerste 5 dagen na inclusie
5. Opnameduur op de intensive care
6. Hemodynamische parameters voor het bepalen van het effect van de hemodynamische resuscitatie, inclusief gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP), centraal veneuze druk (CVP) en centraal veneuze zuurstofsaturatie (ScvO2)
7. ICU mortaliteit, 30-dagen en 90-dagen mortaliteit
8. Microcirculatie parameters middels SDF.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De incidentie van sepsis is de afgelopen jaren toegenomen (1-2 % per jaar wereldwijd), met een hoge sterfte vooral bij patiënten die opgenomen worden op de intensive care units (ICU). De incidentie van ernstige sepsis in Nederland wordt geschat op 13.000 patiënten met sterftetekans van 30%. Het niet vroegtijdig herkennen en adequaat behandelen van dit syndroom kan leiden tot de ontwikkeling van circulatoire shock en multiorgaanfalen, welke wordt geassocieerd met een aanhoudende disbalans in vraag en aanbod van zuurstof. Dit leidt tot ontoereikende orgaan- en weefselperfusie. Verbetering van deze disbalans is essentieel voor de prognose voor deze patiënten.

Adequate vloeistoftherapie is in het algemeen de eerste stap in het optimaliseren van de orgaanperfusie. In dit verband moet worden benadrukt dat zowel onder- en overbehandeling schadelijk kan zijn vanwege enerzijds onvoldoende zuurstofvoorziening van de organen en weefsels en anderzijds de ontwikkeling van (long)oedeem, welke de duur van mechanische beademing kan verlengen. Rivers et al. toonden reeds meer dan een decennium geleden aan, dat het gebruik van vroege doelgerichte therapie, in ten minste de eerste 6 uur van resuscitatie, de ziekenhuismortaliteit met 16 % verminderd bij patiënten met ernstige sepsis en septische shock, waarbij de centrale veneuze druk (CVP) de eerste trigger voor vloeistoftherapie was. Uitwerking van deze resultaten heeft de basis gevormd van de Surviving Sepsis richtlijnen. Deze richtlijnen bevelen vloeistoftherapie aan tot een centraal veneuze druk (CVP) van 8-12 mmHg bereikt is, en in geval van mechanische ventilatie van 12-15 mmHg tijdens de eerste 6 uur van resuscitatie.

Echter, uit verschillende studies in de afgelopen tien jaar is gebleken dat de CVP een slechte indicator van de cardiale preload is en een slechte voorspeller van vloeistof responsiviteit. Dit kan erop duiden dat een statische parameter als CVP niet moet worden gebruikt om klinische beslissingen met betrekking tot vloeistofmanagement te nemen. Daarentegen hebben dynamische parameters van vloeistof responsiviteit zoals slagvolume variatie (SVV) aangetoond betrouwbare indicatoren van preload en voorspellers van vloeistof responsiviteit te zijn.

Deze parameters worden verkregen door de transpulmonaire thermodilutiemethode (TPTD) techniek, welke is beschreven op basis van de variatie van slagvolume veroorzaakt door cyclische veranderingen in mechanisch geventileerde patiënten hebben. Een variatie groter dan 12 tot 13 % heeft een hoge positief voorspellende volume responsiviteit, vooropgesteld dat patiënten aan gecontroleerde mechanische beademing liggen met teugvolumes van minimaal 8ml/kg predicted bodyweight en zonder cardiale arrhythmieën. De negatief voorspellende waarde wordt minder wanneer mechanisch geventileerde patiënten worden beademd met een teugvolume kleiner of gelijk aan 6ml/kg predicted bodyweight zoals gebruikt wordt bij ARDS.

Om het risico op longoedeem als gevolg van overvulling te voorkomen kan met het gebruik van de transpulmonaire techniek het extra vasculaire longwater gemeten worden. Deze parameter geeft een duidelijk beeld van interstitieel, alveolair en klinisch gemanifesteerd longoedeem, indien groter dan 10ml/kg. Het bepalen van extravasculair longwater geeft een duidelijk voorspellend beeld bij patiënten met een hoog risico op acute lung injury (ALI) zoals bij sepsis wordt gezien. Het implementeren van deze parameter bij gebruik van protocollen over vloeistofresuscitatie bij deze categorie patiënten, zou als veiligheidsparameter kunnen fungeren ter voorkoming van vloeistof overvulling. Het gevolg zou een vermindering van ARDS en potentiële neveneffecten tijdens mechanische beademing kunnen zijn. Wetenschappelijke data hierover is er nog niet voldoende.

Bij patiënten met septische shock is aangetoond dat bovengrenzen van 10-12 ml / kg PBW aanvaardbaar kunnen zijn voor vloeistof toediening. Specifiek indien de toename van interstitieel longoedeem bij vullingsstatus wordt voorspeld op basis van hartfunctie en pulmonale vasculaire vuldruk, in plaats van door pulmonale vasculaire permeabiliteit, en indien het longoedeem niet beïnvloed wordt wanneer vloeistofbelasting plaatsvindt tijdens de preload ontvankelijke toestand .

Daarom stellen we de hypothese dat het risico op vloeistofoverbelasting bij mechanisch geventileerde septische shock patiënten lager is indien de vloeistoftoediening is gebaseerd op een protocol van SVV en EVLW metingen in vergelijking met het toepassen van de Surviving Sepsis richtlijnen, welke een CVP van 12-15 mmHg aanhouden bij beademde patiënten. We voeren daarom een prospectieve, gerandomiseerde studie uit waarin we TPTD geleide vloeistofresuscitatie versus vloeistofresuscitatie op basis van de Surviving Sepsis richtlijnen bij mechanisch geventileerde patiënten in de vroege fase van septische shock met elkaar vergelijken.

Doel van het onderzoek

De hypothese bij patiënten opgenomen op een intensive care als gevolg van een septische shock, is dat het toedienen van vloeistof op basis van transpulmonaire thermodilutie gemeten slagvolumevariatie en extravasculair longwater, in meer ventilator vrije dagen en verkorting van de beademingsduur resulteert, doordat overvulling wordt voorkomen. Dit in vergelijking met het toedienen van extra vloeistof op basis van de centraal veneuze druk volgens de Surviving Sepsis Guidelines in de eerste 6 uren van de vloeistof resuscitatie.

Onderzoekopzet

Dit is een prospectieve, gerandomiseerde, ongeblindeerde, single-center gecontroleerde studie waarbij twee verschillende vloeistof resuscitatie strategieën vergeleken worden bij patiënten met een septische shock op de

intensive care. Patienten worden gerandomiseerd in een groep waarbij gehandeld wordt volgens de Surviving Sepsis Guidelines of in een groep waarbij de vloeistof resuscitatie gebaseerd is op de gegevens gemeten met een transpulmonaire thermodilutiecatheter (slagvolumevariatie, extra vasculair longwater). Dit voor een periode van tenminste zes uren vanaf het begin van de vloeistof resuscitatie. De TPDT methodiek is een techniek welke in onze klinische praktijk gedurende meerdere jaren routinematig is gebruikt voor hemodynamische monitoring.

De randomisatie gebeurt met behulp van verzegelde enveloppen, nadat aan de in- en exclusiecriteria is voldaan en zo spoedig mogelijk na intensive care opname met een uitloop van maximaal één uur vanaf het opname tijdstip. Alle patiënten die voldoen aan de inclusie criteria worden gerandomiseerd voor deze studie. Schriftelijk consent wordt voor randomisatie gevraagd, of als gevolg van spoedinterventie in een later stadium, maar binnen 24 uur. Indien er geen consent verkregen kan worden, wordt de gebruikte envelop vernietigd. Er wordt uitgegaan van een uitval van 5-10% doordat er geen consent wordt gegeven. Er worden daarom in totaal 190 enveloppen gemaakt met als doel 170 evalueerbare patiënten te kunnen includeren. Het vragen van consent gebeurt volgens ziekenhuis beleid en zoals beschreven in nationale wetgeving.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Vloeistofresuscitatie middels de TPTD methodiek versus vloeistofresuscitatie middels de SSG methodiek. In beide armen uitvoeren van 4 SDF (Sidestream Dark Field) metingen middels een camera onder de tong (de MicroScan) direct na randomisatie, op tijdstip 6,24 en 48.

Inschatting van belasting en risico

Inclusie in de studie omvat mogelijk het inbrengen van een TPTD (5F glasvezel, dijslagader) katheter.

Het ongemak vergeleken met standaard behandeling is minimaal, aangezien in de huidige ziekenhuisroutine bij het merendeel van de patiënten die voldoen aan de inclusiecriteria reeds een TPTD katheter zouden krijgen.

De SDF metingen worden gemaakt met een camera met de grootte van een pen, welke onder de tong wordt gehouden. Deze procedure duurt maximaal 2 minuten en wordt uitgevoerd door een getrainde onderzoeker/intensivist. Data zal automatisch worden geanalyseerd middels software (AVA 4.0, Microvision Medical). Het risico en ongemak voor de patiënt is verwaarloosbaar.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Spectrum Twente

Haaksbergerstraat 55
Enschede 7513ER
NL

Wetenschappelijk

Medisch Spectrum Twente

Haaksbergerstraat 55
Enschede 7513ER
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 Leeftijd > 18 jaar
- 2 Klinische tekenen van sepsis (microbiologische bevestiging, radiologische beoordeling of direct zichtbaar (pus in een lichaamsvloeistof) of zichtbaar middels een chirurgische ingreep.
- 3 * 2 SIRS criteria:
 - a. Temperatuur < 36.0°C of > 38.0°C
 - b. Hartfrequentie > 90 slagen per minuut
 - c. Ademhalingsfrequentie > 20 keer per minuut of PaCO₂ < 4.2 kPa of beademingsbehoefte.
 - d. Leukocyten > 12.0 x10⁹/L of < 4.0 x10⁹/L or >10% bandemie.
- 4 Circulatoire shock gedefinieerd als een systemische hypotensie (systole arteriele druk <90mmHg of MAP <65 mmHg (<75mmHg bij patiënten bekend met hypertensie)) ondanks een vloeistoftoediening van 1000ml < 30min (inclusief vloeistoffen toegediend voor de IC)

of de behoefte aan vasopressieve medicatie. Hypertensieve patiënten zijn patiënten die al behandeling hadden met antihypertensiva.

5 Beademing middels een endotracheale tube.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1 Zwangerschap
- 2 Pre-terminaal falen met een levensverwachting <28 dagen
- 3 Duur van de circulatoire shock >6 uur voor inclusie
- 4 Perifeer vaatlijden (Fontaine level III-IV)
- 5 Niet mogelijk om arteriële femoralis katheter te plaatsen
- 6 Geen informed consent

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	28-11-2014
Aantal proefpersonen:	170
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2014

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Twente (Enschede)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Twente (Enschede)

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
ClinicalTrials.gov	NCT02150512
CCMO	NL49178.044.14