

Cerebrale perfusie bij neonatale hartchirurgie: Kunnen we de schade beperken?

Gepubliceerd: 11-11-2008 Laatst bijgewerkt: 11-05-2024

Primair doel: Het vergelijken van de perfusietechnieken DHCA en ACP bij zuigelingen met een congenitale hartafwijking die een open-hart operatie ondergaan op het ontstaan van hersenschade, gemeten als postoperatieve MRI-laesies. Secundaire doelen: Een...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Immuunstoornissen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON35580

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Immunologische en cerebrale consequenties van neonatale open-hartchirurgie

Aandoening

- Immuunstoornissen NEG
- Neurologische aandoeningen NEG
- Hart therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

aangeboren hartafwijking, aortaboogreconstructies

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hersenschade en ontwikkeling, Inflammatie, Open-hart operatie, orgaanfalen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

MRI-leasies: Percentage van zuigelingen met verergering van postoperatieve t.o.v. preoperatieve MRI

Secundaire uitkomstmaten

- Hersenschade:
- Serum markers (S100b): Gemiddelde S100b-serumwaarde 4 en 24 uur, 1 week na de operatie
- aEEG: Gemiddelde duur postoperatief tot herstel naar normaal aEEG-patroon
- NIRS: Gemiddeld aantal postoperatieve uren met NIRS-waarde <45 .
- Neurologische afwijkingen: Percentage zuigelingen met neurologische afwijkingen (convulsies en/of coma) <72 u na de operatie
- Ontwikkelingsachterstand: Percentage zuigelingen met een ontwikkelingsachterstand na 9 maanden

Orgaanschade:

- Mortaliteit (binnen 30 dagen en tijdens follow-up)
- Multi-orgaan falen: Percentage zuigelingen met multi orgaanfalen tijdens opname, volgens 'modified SOFA-score' (Shime et al)
- Serum markers: gemiddelde van serum markers 4 en 24 uur en 1 week postoperatief

Inflammatie:

- Gemiddelde cytokinenwaarden 4 en 24 uur en 1 week postoperatief, zowel in het brein als systemisch
- Percentage geactiveerde en regulatoire cellen en monocytten 24 uur en 1 week na de operatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Aangeboren hartafwijkingen moeten vaak al op neonatale leeftijd worden gecorrigeerd door middel van een open-hartoperatie met gebruik van een hart-long machine. Na de operatie is er veelal sprake van een inflammatoire reactie die met name het gevolg is van contact van bloed met 'vreemd lichaam' en ischemie/ reperfusie reactie. Een dysbalans van zowel het aangeboren als het specifieke immuunsysteem ligt hieraan ten grondslag. Tenslotte kan hierbij een systemische inflammatie ontstaan met endotheelschade, welke uiteindelijk kan resulteren in multi-orgaan falen.

Met name de hersenen zijn gevoelig voor de ischemie/reperfusie, waardoor zuigelingen een verhoogde kans hebben op hersenschade en ontwikkelingsachterstand. Het gebruik van een perfusie techniek waarbij selectief het brein wordt geperfundeed (antegrade cerebrale perfusie, ACP) zou mogelijk deze hersenschade kunnen verminderen dan wel voorkomen. Echter onderzoek op dit gebied toont tegenstrijdige resultaten en is het niet duidelijk of deze antegrade perfusie beter is op korte danwel lange termijn in vergelijking met diepe hypotherme circulatoire arrest (DHCA).

Doel van het onderzoek

Primair doel:

Het vergelijken van de perfusietechnieken DHCA en ACP bij zuigelingen met een congenitale hartafwijking die een open-hart operatie ondergaan op het ontstaan van hersenschade, gemeten als postoperatieve MRI-laesies.

Secundaire doelen:

Een belangrijke secundaire uitkomstmaat is het aantonen van een verhoogde concentratie van hersenschade markers tijdens dan wel direct na de operatie op de Intensive-Care. Deze markers zullen gecorreleerd worden aan hersenfunctie (aEEG en NIRS), afwijkingen op de MRI en de neurologische ontwikkeling. Op deze wijze kan door een stijging van de markers inzichtelijk worden gemaakt of in een vroeg stadium er aanwijzingen zijn voor een verminderde perfusie van organen dan wel schade. Het is niet duidelijk vanuit de literatuur welke hersenschade marker het betrouwbaarste is. Vandaar dat meerdere markers worden onderzocht. Tevens is het belangrijk om de inflammatie lokaal in de hersenen en systemisch tussen beide groepen te vergelijken.

Onze hypothese is dat neonaten geopereerd met gebruik van ACP als perfusiemethode minder hersenschade, minder systemische inflammatie, minder endotheelactivatie, minder orgaanschade en een betere neurologische ontwikkeling zullen hebben.

Onderzoeksopzet

In deze RCT zullen 30-50 zuigelingen met een congenitale hartafwijking een open-hartoperatie ondergaan, dan wel met behulp van DHCA, dan wel ACP. Beide technieken worden op dit moment naast elkaar gebruikt, maar zullen in deze studie door middel van randomisatie met elkaar worden vergeleken.

De immunologische mechanismen worden vergeleken door serum cytokines te bepalen en met name de rol van T-cellen te onderzoeken door fenotypering en functionele testen. De endotheelactivatie en hersen-, darm-, lever- en nierschade zullen worden onderzocht zowel met behulp van recent ontwikkelde specifieke schademarkers als met speciale functionele testen. Hersenfunctie rondom de operatie en op de intensive care zal worden gemonitord door middel van amplitude geïntegreerd EEG (aEEG) en near infrared spectroscopie (NIRS) en gecorreleerd worden aan MRI en echo opnamen van het brein. Vervolgens zullen de zuigelingen worden vervolgd over een periode van 9 maanden wat betreft hun orgaan functies en neurologische ontwikkeling.

De kinderen uit deze studie zullen de doelgroep zijn in een nog op te zetten lange termijn studie (8 jaar en langer), mits hiervoor METC toestemming is verkregen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De ene groep zuigelingen zal geopereerd worden met behulp van Diep Hypotherme Circulatoir Arrest (DHCA), de andere met Antegrade Cerebrale Perfusie (ACP).

Inschatting van belasting en risico

De kinderen ondergaan een open-hartoperatie, waarbij door middel van randomisatie, ze danwel worden geopereerd met behulp van diepe hypotherme arrest danwel met antegrade perfusie. Op dit moment worden deze beide technieken wereldwijd toegepast en vinden beide technieken op gestandaardiseerde wijze plaats binnen het kinder hartcentrum van het UMCUtrecht. Het is niet duidelijk welke techniek superieur is. Zodoende bestaat er geen specifieke belasting of extra risico voor een van de beide technieken voor de kinderen.

Bloed dat wordt afgenomen zal altijd in verhouding zijn tot de grootte en hemodynamische stabiliteit van het kind, dit is in een andere studie door onze onderzoeksgroep veilig gebleken. Dit maakt het onwaarschijnlijk dat dit nu bij dezelfde patiëntenpopulatie wel zal optreden. De gebruikte monitoring van hersenfunctie en -schade (aEEG, NIRS, echo en MRI) wordt niet geacht belastend te zijn voor de zuigeling en behoort op dit moment tot de reguliere zorg op onze afdeling. MRI scans worden veilig bevonden, en zullen onder directe supervisie van een kinderanesthesioloog plaatsvinden.

De tijd die gepaard gaat met het follow-up onderzoek na de reguliere controles op de polikliniek van de kindercardiologen vergen mogelijk nog de meeste investering van ouders en kind (2 maal 45 minuten tijdens reguliere polikliniek bezoek in het eerste jaar na de hartoperatie).

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
3584 EA Utrecht
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
3584 EA Utrecht
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Zuigelingen (<4 maanden oud) die een aortaboogreconstructie zullen ondergaan

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Kinderen:

- die een infectie hebben
- waarvan er geen materiaal is afgenomen
- die deelnemen aan een ander onderzoek
- waarbij verwacht wordt dat de boogreconstructie langer dan 60 minuten zal duren
- die speciaal voor de pre-operatieve onderzoeks-MRI gesedeerd en geintubeerd moeten worden

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	03-02-2009
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2011
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	ID
CCMO	NL20610.041.08