

Postoperatieve Pericardiale Flush, onderzoek naar de effecten van pericardiale flush met een zoutoplossing op bloedverlies na klepchirurgie en chirurgische correctie voor aangeboren hartafwijkingen.

Gepubliceerd: 15-02-2013 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Primaire doelstellingen: Bepalen in welke mate postoperatieve pericardiale flush met een verwarmde zoutoplossing kan bijdragen aan het effectief verwijderen van geactiveerd pericardiaal bloed en stolsels na klepchirurgie en correctie voor aangeboren...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hart therapeutische verrichtingen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39811

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Postoperative Pericardial Flush (CHD)

Aandoening

- Hart therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

bloedtransfusie behoefte, bloedverlies

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bloedverlies, Flush, Hartchirurgie, Pericardiaal

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire studie eindpunten:

- Het verschil in (delta) hemoglobine tussen T-1 (start PPF) en T12 (12 uur postoperatief) (*Hb);
- Thoraxdrainproductie 12 uur postoperatief (mL).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire studie eindpunten:

Alle secundaire studie parameters zijn gebaseerd op standaard patient monitoring; er worden dus geen extra bepalingen gedaan.

ICU

- ALGEMEEN: aBP, dBP, rectale/kern temperatuur (°C), duur van mechanische ventilatie (uur), bairhugger gebruik (uur), verwijderen van thoraxdrains (uur/postoperatief), ICU verblijf (dagen).

- TRANSFUSIE: pompbloed (ml), packed cells (units), gefilterde erythrocyten (units), trombocyten (units), plasma (units), fibrinogeen (mg), Cofact (IE) , Novo7 (ml);

- LAB: CRP, leukocyten, pH, trombocyten, INR, hemoglobine (T24), hemotocriet,

CKMB;

- ECG: AF, VT/VF, SVT, AV-Blok, >QRS, MI;
- MEDICATIE: AF conversiemethode, AF conversie succes, antibiotica;
- COMPLICATIES: vroege (<48hours) mortaliteit, verlengde mechanische ventilatie, gegeneraliseerd infectie, atriale arrhythmieën, re-operatie, sternumwondinfecties.

AFDELING

- ALGEMEEN: postoperatief verblijf op afdeling (dagen);
- TRANSFUSIE: pompbloed (ml), packed cells (units), gefilterde erythrocyten (units), trombocyten (units), plasma (units), fibrinogeen (mg), Cofact (IE), Novo7 (ml);
- MEDICATIE: AF conversiemethode, AF conversie succes, antibiotica;
- COMPLICATIES: gegeneraliseerde infectie, atriale arrhythmieën, re-operatie, sternumwondinfecties, mortaliteit tijdens ziekenhuisopname.

ONTSLAG

- Totale ziekenhuisopname (dagen);
- LAB: hemoglobine (Hb);
- X-RAY: pericardvocht, pleuravocht;
- ECHO: rechter ventrikel functie (RVF, tapse), pericardvocht (mm), LVF.

FOLLOW-UP NA 6 MAANDEN

- ECHO: rechter ventrikel functie (RVF, tapse);

- COMPLICATIONS: late tamponade, gegeneraliseerde infectie, atriale arrhythmieën, re-operatie, sternumwondinfectie; 30-dagen mortaliteit; late mortaliteit (binnen de follow-up periode).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit onderzoek richt zich op drie belangrijke complicaties waaraan patiënten die klepchirurgie of correctie voor aangeboren hartafwijkingen ondergaan worden blootgesteld (soms meerdere malen gedurende hun leven): (overmatig) postoperatief bloedverlies, de ontwikkeling van retrosternale of pericardiale verklevingen en de postoperatieve rechter ventrikel functie afname.

Bloedverlies en pericardiaal bloed:

Overmatig postoperatief bloedverlies ($> 2\text{L}/24\text{ uur}$; $>200\text{ml}/\text{uur}$) is een van de meest voorkomende complicaties van hartchirurgie. Voorspellende factoren voor bloeding en reoperatie / re-exploratie na hartchirurgie zijn: leeftijd, obesitas, nierinsufficiëntie, cardiopulmonale bypass (CPB) tijd en intracardiale reparatie. Reoperatie / re-exploratie voor een bloeding is een sterke, onafhankelijke risicofactor voor een ongunstige uitkomst na hartchirurgie. Met name complicaties zoals operatieve mortaliteit, mechanische beademingstijd, acute respiratory distress syndrome, sepsis en atriale arrhythmieën zijn toegenomen bij deze patiënten. Postoperatieve bloeding is bovendien geassocieerd met het vaker voorkomen van transfusies, chirurgische re-exploratie, sternumwondinfecties en transfusie-gerelateerde infecties. Opmerkelijk is dat van alle patiënten die een reoperatie ondergaan vanwege excessief bloedverlies er slechts in de helft van de gevallen een chirurgische oorzaak wordt gevonden. In de rest van de patiënten is de oorzaak multifactorieel en waarschijnlijk een verworven / chirurgisch gerelateerde hemostatische defect dat verantwoordelijk is voor de diffuse mediastinale bloeding.

Het is duidelijk dat de stolling gedurende de eerste uren na hartoperatie nog niet optimaal op gang gekomen is terwijl er een groot intern wondbed aanwezig is in de patiënt. Hoewel stevig aan elkaar gefixeerd worden beide sternumhelften beschouwd als een belangrijke focus van postoperatieve bloedingen. De normale hoeveelheid bloedverlies na hartchirurgie varieert tussen 300 en 1500 ml gedurende de eerste 12 uur. Om dit bloed uit de pericard-en/of pleuraholte(n) te evacueren en te voorkomen dat de patiënt tamponade wordt er, volgens standaard IC protocol, thoraxdrains achtergelaten. De thoraxdrains kunnen echter in hun functie tekort schieten wanneer er sprake is

van overmatig veel bloedverlies of wanneer stolsels zich sneller beginnen te vormen dan gebruikelijk. Stase van bloed en stolsels in de pericard en/of pleuraholte(n) leidt tot een verhoging van de fibrinolytische activiteit, hetgeen de bloeding onderhoudt en in sommige gevallen kan leiden tot harttamponade. Zeer opmerkelijk is te noemen dat tijdens reoperaties voor postoperatief excessief bloedverlies of tamponade, het wegspoelen van de aanwezige bloedresten en stolsels in het pericard met een verwarmde zoutoplossing in een meerderheid van de patiënten vaak genoeg is om het bloeden onmiddellijk te stoppen.

Na het verwijderen van de thoraxdrains, meestal een dag na de operatie, blijven er nog wat bloedresten en stolsels achter in de pericardholte. Gedurende de volgende paar dagen worden deze bloedresten/stolsels onder invloed van de processen fibrinolyse en hemolyse omgezet en ontstaat er in de pericardholte een zeer osmotische, vloeibare oplossing met een hoge concentratie grote moleculaire eiwitten (hemoglobine). Deze osmotisch actieve oplossing vormt de basis voor het ontstaan van pericardvocht en late harttamponade in de eerste weken na de operatie.

Rechter ventrikel functie:

In de directe postoperatieve periode na CABG zien we dat de functie van het rechter ventrikel verminderd is en dat het tot circa zes maanden na de operatie duurt voordat er sprake is van volledig functieherstel. Echter, in CHD patiënten zien we dezelfde afname in rechter ventrikel functie direct postoperatief, ongeacht de zijde van chirurgie en hoewel een geleidelijke verbetering, wordt een volledig herstel niet gezien. Er bestaan verschillende hypothesen over de pathogenese van deze selectieve vermindering van de rechter ventrikel functie na hartoperatie, maar er is geen duidelijke oorzaak gevonden. Het is mogelijk dat het dunwandige rechter ventrikel gevoeliger is voor disfunctioneren secundair aan ontsteking of effusie; beide voortvloeiend uit lokale weefselschade of van een systemische ontstekingsreactie. Een andere theorie suggereert dat postoperatieve pericardiale verklevingen de bewegingsvrijheid en mate van vulling van het rechter ventrikel aantasten. Er zijn prospectieve studies nodig om dit fenomeen op te helderen.

Hypothese

Wij geloven dat een schone, stabiele omgeving op en direct rond het hart de sleutel is tot het reduceren van postoperatief bloedverlies en transfusie behoefte na klepchirurgie en correctie voor aangeboren hartafwijkingen. Wij veronderstellen dat Postoperatieve Pericardial Flush (PPF) met een verwarmde crystalloïde vloeistof (NaCl 0,9%) de afvoer van geactiveerd bloed en stolsels bevordert en op deze manier zorgt voor een afname van bloedverlies en transfusies na hartchirurgie. Het spoelen van de pericardholte zal ervoor zorgen dat er minder stolsels en (oude) bloedresten achterblijven na het verwijderen van de thoraxdrains waardoor de incidentie van late pericardiale effusies en tamponade zal dalen. Een stabielere pericardiale milieu kan bovendien ook bijdragen aan een verbetering van de rechter ventrikel functie

direct postoperatief.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

Bepalen in welke mate postoperatieve pericardiale flush met een verwarmde zoutoplossing kan bijdragen aan het effectief verwijderen van geactiveerd pericardiaal bloed en stolsels na klepchirurgie en correctie voor aangeboren hartafwijkingen. De primaire doelstelling van dit onderzoek omvat het effect van postoperatieve pericardiale flush op het delta hemoglobine (eind operatie vs. 12 uur postoperatief) en de thoraxdrainproductie (6 en 12 uur postoperatief).

Secundaire doelstellingen:

Het effect van postoperatieve pericardiale flush op:

- Haemoglobinegehalte 24uur postoperatief en bij ontslag;
- Bloedtransfusie behoefte vanaf het moment van randomiseren;
- Centrale temperatuur curves tijdens IC verblijf;
- Complicaties gedurende ziekenhuisopname (operatieve mortaliteit, mortaliteit, verlengde mechanische ventilatie, gegeneraliseerde infectie, atriale arrhythmieën, re-operatie, sternumwondinfecties);
- Duur van IC-verblijf en totale ziekenhuisopname.
- Late complicaties (late tamponade, gegeneraliseerde infectie, 30-dagen mortaliteit; mortaliteit binnen de follow-up periode);
- Rechter ventrikelfunctie na 6 maanden follow-up;

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve, single-blind, gerandomiseerde trial met een klinische follow-up periode van 6 maanden.

Na goedkeuring door de Medisch Ethische Toetsings Commissie zal er na een voorbereidingsperiode van ca. 4 maanden worden gestart met de inclusie van de eerste patient. Het streven is om 3 patienten per week te includeren; de inclusie van alle 170 patienten zal dan ca. 14 maanden in beslag nemen. CHD patienten worden geopereerd op woensdag en donderdag. Klepchirurgie wordt uitgevoerd op dinsdag t/m donderdag. Wanneer de laatste patient in de studie zijn follow-up periode van 6 maanden heeft bereikt zal er worden gestart met de data analyse; dit zal ca. 4-6 maanden in beslag nemen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Postoperative Pericardial Flush (PPF) systeem Het PPF systeem is ontworpen om de evacuatie van gecontamineerd bloed en stolsels uit de pericardholte te bevorderen door middel van verdunning door constante vloeistofcirculatie. Het wordt verondersteld dat bloedverlies en hiermee gerelateerde belangrijke complicaties en de vorming van postoperatieve pericardiale adhesies kunnen worden gereduceerd. De infusievloeistof, NaCl 0,9 %, heeft

geringe tot geen effecten op het omliggende pericardiale weefsel, hemostase en vochtbalans van de patiënt, maar verdunt mogelijk aanwezige trombi. De infusievloeistof van het pericardial flush systeem bereikt de pericardholte van de patient via een standaard Redon drain, die via een kleine extra incisie wordt ingebracht. Deze incisie is vergelijkbaar met de incisie voor de standaard aanwezige thoraxdrains alleen kleiner en deze wordt gemaakt omdat eerdere studies in ons centrum (safety & feasibility studie en de huidige lopende RCT in patiënten met aangeboren hartafwijkingen) hebben aangetoond dat er lekkage van spoelvloeistof kan optreden wanneer de inloopdrain wordt ingebracht door dezelfde incisie als voor de standaard thoraxdrains. Elke geopend (pleurale/pericardiale) holte wordt apart gedraineerd. Het outflow kanaal is een gesloten vacuüm drainagesysteem en draineert de pericardholte onder een lage negatieve druk van 15cmH₂O en het reservoir heeft een totaal volume van 3000ml. Indien nodig kan het volume van de patient worden gesuppleerd of bloedtransfusie worden gegeven. PPF zal continu worden uitgevoerd na de operatie met een constante flowrate van 500ml/uur; zal worden gestart direct na het sluiten van het borstbeen (T-1) en stoppen als de totale hoeveelheid spoelvloeistof van 7000ml is ingelopen. Het PPF systeem zal ongeveer 14 uur na T-1 aangeven dat alle spoelvloeistof is ingelopen, waarna het systeem zal worden losgekoppeld van het inflowkanaal/de Redon drain. Hierna wordt het standaard AMC IC protocol voor thoraxdrains gerespecteerd. De implementatie van het PPF systeem is gestandaardiseerd op een eerder uitgevoerde safety and feasibility studie die werd uitgevoerd in het AMC en op een overeenkomstige randomized clinical trial (in patienten met aangeboren hartafwijkingen) die momenteel wordt uitgevoerd in het AMC (NL42595.018.12). PPF flowrate (inflow) en thorax drainproductie (outflow) wordt dubbel gemonitord. Data wordt primair door IC personeel ingevoerd in een speciaal voor deze studie ontworpen invoerveld in het IC datasysteem PDMS. PDMS berekent automatisch de netto-thorax drainproductie en dus het actuele bloedverlies van de patient. Secundair wordt het geïnfundeerd volume en VTBI gecontroleerd op de volumetrischepomp door een onderzoeksverpleegkundige na 1, 3, 6, 12 en 24 uur; hetzelfde wordt gedaan voor de thorax drainproductie. De infusie flowrate wordt alleen aangepast in het geval van vochtophoping en/of totale outflowtract obstructie. Bij >200ml vochtophoping wordt de PPF flowrate eerst bijgesteld naar 100ml/uur; indien het ontbrekende volume niet wordt geëvacueerd gedurende de volgende twee uur zal het PPF systeem worden gestopt. In het geval van thoraxdrain obstructie, waardoor (totale) obstructie van het outflow kanaal, zal PPF tijdelijk worden gestopt totdat de thoraxdrain(s) weer functioneel zijn. Gedurende het verloop van dit experiment zal de hemodynamiek van de patient nauwlettend in de gaten worden gehouden door continue metingen in de arteriële en veneuze lijn volgens intensive care unit protocollen. Routinematig wordt er extra aandacht besteed aan tekenen van vochtophoping in de pericard en/of pleuraholten. Op indicatie kan een thoraxfoto of echocardiografie worden uitgevoerd om de hoeveelheid vocht in de pleuraholte(n) en/of pericardholte te evalueren. Indien nodig kan het volume van de patient worden gesuppleerd of bloedtransfusie worden gegeven. Inflow kanaal: - NaCl 0,9% (7000ml) via standard infusielijn; - Volumetrische pomp (flow rate constant 500mL/uur); - Enflow® Blood and Fluid verwarmingssysteem; - Geperforeerde siliconendrain 12Ch. Outflow kanaal: - Geperforeerde siliconendrain (MEDICA Europe) 30Ch (CE0344); - Standaard, laag vacuum, drainvloeistof verzamelsysteem (-15mmHg). Tijdpunten 6 maanden follow-up: T-D = Preoperatief T-1 = Sluiten sternum / start Pericardial Flush systeem (infusie van 7000ml met een constante flow rate van 500ml/uur) T0 = Aankomst op IC T6 = Aankomst IC + 6 uur T12 = Aankomst IC + 12 uur (stop Pericardial Flush Systeem na 14 uur) T24 = Aankomst IC + 24 hours TW = Aankomst

afdeling cardio-thoracale chirurgie T+D = Ontslag uit het ziekenhuis T+6M = 6 maanden follow-up

Inschatting van belasting en risico

De incidentie van Adverse Events (AE) en vochtretentie (in pericard- en/of pleuraholten) wordt streng in de gaten gehouden d.m.v. verschillende beeldvormende technieken en laboratoriumbepalingen. De voor deze studie benodigde (standaard) bloedbepalingen zullen het resultaat van de interventie naar verwachting niet negatief beïnvloeden. Een mogelijk voordeel voor patiënten die worden gerandomiseerd in de Pericardial Flush group is actieve centrale opwarming wanneer een patient lijdt aan onderkoeling.

Een adverse event (AE) wordt gedefinieerd als een ongewenste gebeurtenis/ervaring die zich voordoet bij een patient gedurende de studieperiode, al dan niet gerelateerd aan Postoperatieve Pericardiale Flush. Het verschil tussen adverse events en serious adverse events is dat AEs niet zullen leiden tot voorvallen zoals beschreven in de paragraaf serious adverse events. Alle bijwerkingen/events die worden waargenomen door de principal investigator of zijn team zullen worden geregistreerd in het eCRF door de onderzoeker.

Serious Adverse Events (SAEs):

Deze study wordt uitgevoerd op een patientenpopulatie met een hoog risico op ernstige complicaties, die vaak inherent zijn aan hun kwetsbare conditie en dus geen verband houden met Pericardiale Flush, hetgeen onder evaluatie staat in deze RCT. Complicaties zijn opgenomen in de primaire en secundaire uitkomstmaten van deze studie en worden geregistreerd in het Case Report Form (eCRF). Alle SAE's zullen iedere zes maanden worden gerapporteerd aan de DSMB over de totale studieperiode van 2 jaar. SAE die resulteren in de dood of levensbedreiging zullen versneld worden gerapporteerd. Deze versnelde (voorlopige) rapportage geschiedt binnen 7 dagen nadat de verantwoordelijke onderzoeker voor het eerst kennis neemt van de ongewenste bijwerking; daarna heeft de verantwoordelijk onderzoeker nog eens 8 dagen de tijd om het definitieve rapport in te dienen.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9

Amsterdam 1105AZ

NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

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)

- Alle volwassen patienten die een hartoperatie ondergaan voor congenitale hartafwijkingen;
- Alle volwassen patienten die klepchirurgie ondergaan.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Spoedoperaties;
- Spierziekte(n);
- Stollingsstoornissen in voorgeschiedenis;
- Deelname aan een studie waarbij een experimenteel medicament of apparaat gebruikt wordt;
- Leeftijd <18 jaar en/of niet in staat zijn de studie informatie te begrijpen / het toestemmingsformulier te ondertekenen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	08-05-2013
Aantal proefpersonen:	170
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Drain
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 27629

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL42595.018.12
OMON	NL-OMON27629