

Door Mechanische Ventilatie Geïnduceerde Diafragmazwakte in IC-patienten

Gepubliceerd: 27-05-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Het doel van het huidige onderzoek is om voor het eerst vast te stellen of VIDD optreedt in mechanisch geventileerde septische en niet-septische patienten. Het uiteindelijke doel is nieuwe behandelingsstrategien te ontwikkelen die VIDD tegengaan,...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44050

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Diafragmazwakte in de IC

Aandoening

- Overige aandoening
- Spieraandoeningen

Synoniemen aandoening

mechanische ventilatie-geïnduceerde diafragmazwakte

Aandoening

aandoeningen van de ademhalingspiers

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: beademing, diafragma, functie, sepsis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire onderzoeksvariabele:

- contractiele kracht en structuur van diafragmaspiercellen.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksvariabelen:

- Morfologische bepaling van spiercel dwarsdoorsnede
- Spiercel ultrastructuur dmv electronmicroscopie
- Posttranslationale modificatie van contractiele eiwitten
- Diafragma cytokine profiel
- Gen expressie analyse dmv Affymetrix
- Vergelijking van bevindingen uit het diafragma met die uit non-respiratoire spier (m. rectus abdominus en m. latissimus dorsi).
- Correlatie tussen diafragma spiercelkracht en het aantal falende weaning trials van patienten.
- Effect van duur van mechanische ventilatie op contractiele kracht (dmv vergelijking van proefpersonen met variërende duur van mechanische ventilatie).
- Microvasculaire functie
- Inflammatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ernstige sepsis, trauma en abdominale bloeding(en) zijn een van de belangrijkste factoren die bijdragen aan de mortaliteit in de Intensive Care Unit, evenals dusdanige vasculaire aandoeningen waarvoor chirurgie vereist is. Huidige behandelingsstrategien omvatten de vroege initiatie van mechanische ventilatie, met name om gasuitwisseling in de longen te faciliteren. Echter, recent onderzoek suggereert dat mechanische ventilatie, en de resulterende inactiviteit van het middenrif, een belangrijke oorzaak is van middenrifzwakte. Dientengevolge, na het overleven van sepsis, trauma, abdominale bloedingen of vasculaire aandoeningen waarvoor chirurgie is vereist, is vaak voortdurende mechanische ventilatie nodig als gevolg van een verzwakt middenrif. Dit leidt tot problemen met het stoppen van de mechanische ventilatie (zgn 'weaning failure'): dit is een frequent optredend en belangrijk klinisch probleem in mechanisch geventileerde patiënten en draagt bij aan de hoge mortaliteit in deze patientengroep.

Data suggererend dat mechanische ventilatie diafragmazwakte induceert zijn afkomstig van dierstudies. Twee dagen van gecontroleerde mechanische ventilatie van ratten reduceert het krachtgenererend vermogen van het diafragma met bijna 50%. Deze afname in diafragma-kracht neemt toe met toenemende duur van mechanische ventilatie en lijkt middenrif-specifiek. Deze zogenaamde 'ventilator-induced diaphragmatic dysfunction' (VIDD) wordt met name veroorzaakt door snelle atrofie van diafragmaspiercellen, waarin oxidatieve stress een belangrijke rol speelt, samen met andere factoren zoals het gebruik van steroïden, ondervoeding, hyperglycemie, en het type mechanische ventilatie.

Waar het bewijs voor het optreden van VIDD in diermodellen sterk is, ontbreekt dit bewijs in patiënten. Een enkele studie die het optreden van VIDD in mechanisch geventileerde septische patiënten heeft onderzocht door middel van elektromagnetische stimulatie van de nervus phrenicus suggereert dat het twitch genererend vermogen van het middenrif verlaagd is; echter, een reductie van twitch kracht kan veroorzaakt worden door factoren buiten het middenrif.

Doel van het onderzoek

Het doel van het huidige onderzoek is om voor het eerst vast te stellen of VIDD optreedt in mechanisch geventileerde septische en niet-septische patiënten. Het uiteindelijke doel is nieuwe behandelingsstrategien te ontwikkelen die VIDD tegengaan, zoals NAVA beademing (Neurally Adjusted Ventilatory Assist) of het gebruik van zogenaamde calcium sensitizers, om daarmee 'weaning failure' te voorkomen.

Onderzoeksopzet

Studie-opzet:

- Prospectief, observationeel.
- Het onderzoek zal worden uitgevoerd in het VUmc te Amsterdam, met medewerking van MST, MCA, NKI-AVL en het AMC.

Duur van de studie:

- Het onderzoek wordt verlengd met 5 jaar, of korter indien het benodigde aantal proefpersonen is behaald. In totaal heeft het onderzoek dan 9 jaar gelopen.

Flow chart:

Mechanisch geventileerde septische patienten en niet-septische patienten met trauma, abdominale bloedingen of vasculaire chirurgie behoevend:

- De aangewezen artsen (chirurgen, intensivisten, anesthesisten) binnen het VUmc, MST en AMC zullen mechanisch geventileerde septische patienten die laparotomie zullen ondergaan en niet-septische patienten die voor intra-abdominale sepsis, trauma, abdominale bloedingen of voor vasculaire chirurgie laparotomie of thoracotomie zullen ondergaan (~50 per year) identificeren.
- Daar de grote meerderheid van deze patienten wilsonbekwaam is, zal de naaste van de patient benaderd worden door de arts die verantwoordelijk is voor recruitment.
- Indien de naaste instemt met de biopsie-procedure, zal het informed consent formulier getekend worden.
- Chirurgie: Tijdens de laparotomie of thoracotomie neemt de chirurg een klein middenrifbiopt (~50 mg). Tevens neemt de chirurg een klein biopt van de rectus abdominus spier of latissimus dorsi spier; deze spier is gemakkelijk bereikbaar vanwege de reeds bestaande incisie (dit biopt stelt in staat om de bevindingen uit het middenrif te vergelijken met die uit een non-respiratoire (buik)spier). De biopsie-procedure zal worden bijgewoond door de coördinerende onderzoeker (Dr. CAC Ottenheijm) of door een getrainde co-onderzoeker (M. van den Berg, MSc of S. Conijn, BSc) die het biopt zal opvangen en verwerken. Direct voor afname van het biopt wordt eenmalig sidestream darkfield imaging toegepast. De imaging gebeurt middels een steriele probe, welke de grootte heeft van een pen, en die zachtjes tegen het diafragma geplaatst wordt via de reeds bestaande incisie. De imaging-procedure wordt uitgevoerd door goed-getrainde onderzoekers/artsen (Dr. Christa Boer/M. van den Berg) in samenwerking met de operator. Het toepassen van deze imaging is non-invasief en verlengt de operatie met ~1 minuut.
- Zodra de patient weer bij bewustzijn is, zal aan de patient alsnog informed consent worden gevraagd voor het onderzoek.
- De grote meerderheid van de experimenten zal worden uitgevoerd binnen de afdeling Fysiologie van het VUmc.

Niet-mechanisch geventileerde niet-septische patienten (deze zullen fungeren

als controle patienten):

- De aangewezen thorax-chirurg aan het VUmc zal patienten, die een thoracotomie ondergaan voor verwijdering van een kleine (T1-T2) tumor, identificeren en recruterende (~30 per year).
- Indien de patient toestemt in de biopsie-procedure zal de patient het informed consent formulier tekenen voor aanvang van de chirurgische ingreep.
- Chirurgie: tijdens de thoracotomie neemt de chirurg een klein middenrifbiopt (~50 mg). Tevens zal de chirurg een klein biopt nemen van de lattissimus dorsi spier. De biopsie-procedure zal worden bijgewoond door de coördinerende onderzoeker (Dr. CAC Ottenheijm) of door een getrainde co-onderzoeker (M. van den Berg, MSc of C. Conijn, BSc), die het biopt zal opvangen en verwerken. Direct voor afname van het biopt wordt eenmalig sidestream darkfield imaging toegepast. De imaging gebeurt middels een steriele probe, welke de grootte heeft van een pen, en die zachtjes tegen het diafragma geplaatst wordt via de reeds bestaande incisie. De imaging-procedure wordt uitgevoerd door goed-getrainde onderzoekers/artsen (Dr. Christa Boer/M. van den Berg) in samenwerking met de operator. Het toepassen van deze imaging is non-invasief en verlengt de operatie met ~1 minuut.
- De grote meerderheid van de experimenten zal worden uitgevoerd binnen de afdeling Fysiologie van het VUmc.

Inschatting van belasting en risico

Het diafragma- (en rectus abdominus en latissimus dorsi) biopt is erg klein (~50 mg) en zal slechts minimale en reversibele schade aan de spier toebrengen. Voorgaand onderzoek, uitgevoerd door de coördinerende onderzoeker (CAC Ottenheijm) aan de Radboud Universiteit Nijmegen Medisch Centrum (afdeling Longziekten), aan diafragmabiopen verkregen dmv vergelijkbare procedures als hier beschreven was volkomen gevrijwaard van nadelige bijeffecten (~200 biopen, verkregen via Radboud Universiteit Nijmegen Medisch Centrum, Rijnstate Ziekenhuis en Catharina Ziekenhuis).

Een pijnscore-evaluatie bij patienten bij wie een diafragmabiopt was genomen (n=30) toonde aan dat deze patienten niet meer pijn ervaarden na afloop van chirurgie dan patienten (n=40) bij wie geen biopt was genomen. De coördinerende onderzoeker (CAC Ottenheijm) was betrokken bij deze evaluatie, welke was uitgevoerd aan de Radboud Universiteit Nijmegen Medisch Centrum (afd Longiekten) in 2001.

De sidestream darkfield imaging gebeurt middels een steriele probe, is non-invasief en verlengt de operatie met ~1 minuut. De probe, welke de grootte heeft van een pen, wordt zachtjes tegen het diafragma geplaatst via een reeds bestaande incisie. De imagingprocedure wordt uitgevoerd door goed-getrainde onderzoekers/artsen.

Dientengevolge zijn wij er van overtuigd dat het risico voor de patienten erg klein is en dat de belasting minimaal is (patienten zijn reeds gepland voor chirurgie, en de biopprocedure/imagingprocedur Zal de ingreep niet significant

verlengen; de gemiddelde duur voor het nemen van een biopt en voor de imaging bedraagt 1-2 minuten.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

van der Boechorststraat 7
Amsterdam 1081 BT
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

van der Boechorststraat 7
Amsterdam 1081 BT
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)

-Mechanisch geventileerde septische patienten in de IC die een laparotomie ondergaan vanwege abdominale sepsis (~50 per jaar), en mechanisch geventileerde niet-septische patienten in de IC die een laparotomie of thoracotomie ondergaan vanwege trauma,

abdominale bloeding(en) of vasculaire chirurgie (doelgroep) en patiënten die een thoracotomie ondergaan voor verwijdering van een kleine (T1-T2) longtumor (deze groep zal fungeren als controle)

-Leeftijd: >18 jaar

-Geslacht: zowel mannen als vrouwen

-alle etnische achtergronden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

-COPD (GOLD stage II-IV) of CHF (NYHA class III-IV)

-Neuromusculaire aandoeningen

-Chronische metabole aandoeningen

-Medicijnen waarvan bekend is spier structuur en functie aan te tasten

-Pulmonaire hypertensie

-Chronisch gebruik van corticosteroiden (gedefinieerd als >7.5 mg/dag gedurende ten minste 3 maanden)

->10% gewichtsverlies gedurende de laatste 6 maanden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	01-09-2010
Aantal proefpersonen:	150
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-05-2010

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-08-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-06-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-01-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-05-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-05-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-05-2016

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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL31909.029.10