

Moleculaire detectie van pulmonale zuurstoftoxiciteit door analyse van uitgeademde lucht na hyperbare hyperoxische blootstelling.

Gepubliceerd: 02-11-2017 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Primaire doelstellingen: 1. Leidt een blootstelling aan een PO₂ van 190 kPa (100% zuurstof op 9 meter diepte) gedurende 60 minuten bij immersie tot veranderingen in EB vergeleken met een PO₂ van 40 kPa (21% zuurstof op 9 meter diepte)? 2. Leidt een...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON44355

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Hyperbare zuurstof en pulmonale zuurstoftoxiciteit

Aandoening

- Overige aandoening
- Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)

Synoniemen aandoening

chronische zuurstofvergiftiging, vertraagde zuurstofvergiftiging.

Aandoening

beroepsmatige blootstelling aan fysische factoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Koninklijke Marine

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Duiken, Hyperbare zuurstof, Vluchtige organische stoffen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veranderingen in uitgeademde lucht (EB), DLNO/CO vergeleken tussen lucht- en zuurstofduiken (experiment I) en na een serie droge duiken (experiment II).

1. Leidt een blootstelling aan een PO₂ van 190 kPa (100% zuurstof op 9 meter diepte) gedurende 60 minuten bij immersie tot veranderingen in EB vergeleken met een PO₂ van 40 kPa (21% zuurstof op 9 meter diepte)
2. Leidt een herhaalde blootstelling aan een PO₂ van 250 kPa (100% zuurstof op 15 meter diepte, vergelijkbaar met hyperbares zuurstoftherapie) gedurende 90 minuten in een droge setting (recompressiekamer) tot veranderingen in EB.

Secundaire uitkomstmaten

- a. Verschil in EB gemeten met de SpiroNose en GCMS.
- b. Tijdsinterval na een duik wanneer de beste markers voor POT meetbaar zijn.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Blootstelling aan hyperoxie is gebruikelijk bij militair zuurstofduiken en bij hyperbare zuurstoftherapie (HBOT). Het ademen van zuurstof met een druk van 50 kPa of hoger voor langere tijd kan leiden tot pulmonale zuurstoftoxiciteit (POT). (Klein 1990, Miller 1981) De meest genoemde veranderingen die gevonden kunnen worden zijn atelectase, interstitieel oedeem en ontsteking. (Sackner 1975) Deze veranderingen zijn reversibel. (Winter 1972) Maar wanneer de zuurstofblootstelling wordt gecontinueerd kan dit leiden tot irreversibele longfibrose. (van Ooij 2013, Kapanci 1972)

De huidige standaard methode voor het vaststellen van POT bij duiken en hyperbare geneeskunde is een daling in de vitale capaciteit (VC). (Clark 1970). Bardin en Lambertsen relateerde de daling in VC aan de PO₂ en blootstellingstijd aan zuurstof en introduceerden de unit of pulmonary toxicity dose (UPTD). (Bardin 1970) Om de corrigeren met de brede inter- en intrapersoonlijke variabiliteit zijn de limieten van acceptabele zuurstofblootstelling gebaseerd op de mediane daling in VC. Bijvoorbeeld: 450 UPTD geeft een 2% daling bij 50% van de proefpersonen. Deze daling in VC is vastgesteld na droge duiken (in een recompressietank), niet na hyperbare zuurstofblootstelling bij immersie. Ten tijde van de publicatie benoemden de auteurs de beperkingen van het UPTD-model en suggereerden dat modernere technieken waarschijnlijk de validiteit van het model zouden vergroten.

Recente publicaties geven aan dat modernere parameters, zoals diffusie capaciteit van koolmonoxide (DLCO) en stikstofoxide (DLNO), nauwkeuriger POT kunnen bepalen. (van Ooij 2014) Maar deze metingen zijn vrij lastig om uit te voeren en vereisen specialistische apparatuur. Daarom kan deze methode niet gebruikt worden door klinici of duikers om POT te meten in een niet-ziekenhuis omgeving. In combinatie met de recente bevindingen dat immersie de ontwikkeling van POT beïnvloedt en de hoge intra- en interpersoonlijke variabiliteit, wil de duikindustrie en de hyperbare geneeskunde een nieuw en valide model wat kan corrigeren voor individuele gevoeligheid.

In een eerder onderzoek hebben we vluchtige organische stoffen (VOC's) vier uur na een hyperbare blootstelling gemeten in uitgeademde lucht (EB) middels gas chromatografie en massa spectrometrie (GCMS). (van Ooij 2014) De conclusie van dit onderzoek was dat analyse van EB betrouwbaarder is als dat eerder uitgevoerd wordt dan vier uur na een duik, alleen is onbekend wanneer dat precies zou moeten zijn. Daarnaast heeft analyse middels GCMS een extern laboratorium nodig. Daarom voldoet de traditionele methode van analyse van EB niet aan de behoefte van het meten in een klinische setting.

Met de ontwikkeling van de SpiroNose® door de afdeling longziekten van het AMC

is een geavanceerde technologische techniek beschikbaar om deze beperkingen te omzeilen. De SpiroNose kan EB analyseren en vergelijken met een online database. Maar is er nog geen onderzoek verricht om de gedetecteerde VOC's die gevonden worden met de SpiroNose te vergelijken met GCMS om POT vast te stellen na immersie en/of hyperbare zuurstof blootstelling.

Onze hypothese is dat VOC's die gedetecteerd worden met de SpiroNose bij EB net zo betrouwbaar zijn als DLNO/CO, maar zowel patient-vriendelijker als makkelijker in gebruik zijn om POT te detecteren naar hyperbare zuurstof blootstelling.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

1. Leidt een blootstelling aan een PO₂ van 190 kPa (100% zuurstof op 9 meter diepte) gedurende 60 minuten bij immersie tot veranderingen in EB vergeleken met een PO₂ van 40 kPa (21% zuurstof op 9 meter diepte)?
2. Leidt een herhaalde blootstelling aan een PO₂ van 250 kPa (15 meter diepte) gedurende 90 minuten in de recompressietank tot veranderingen in EB?

Secundaire doelstellingen:

1. Is de SpiroNose net zo gevoelig voor het detecteren van VOC's in EB die geassocieerd zijn met POT als GCMS?
2. Welk tijdsinterval na een duik geeft de meest betrouwbare resultaten om POT te detecteren?

Onderzoeksopzet

Experiment I - 'Natte duiken'

Dit is een gerandomiseerde cross-over trial met drie meetdagen per proefpersoon. Alle metingen en experimenten zullen verricht worden op het Duikmedisch Centrum van de Koninklijke Marine te Den Helder.

Studiedag 1 (maandag): baseline metingen van DLNO/CO en EB zonder blootstelling aan zuurstof of hyperbare omstandigheden in de voorafgaande 24 uur. Deze metingen zullen minimaal 48 uur voor studiedag 2 verricht worden.

Studiedag 2 (donderdag): De proefpersoon zal een duik maken naar 9 meter van 60 minuten waarin hij of 100% zuurstof (interventie) of perslucht (controle, PO₂ van 0,40 kPa) ademt. Eenmaal voor de duik en vijfmaal na de duik zal de EB bepaald worden (*, 1, 2, 3 en 4 uur na de duik). DLNO/CO zal eenmaal bepaald worden vier uur na de duik. Tevens zal een sample van de omgevingslucht genomen worden ter referentie.

Studiedag 3 (donderdag 1 week later): Deze dag is vergelijkbaar met studiedag 2, met uitzondering dat de proefpersoon nu perslucht zal ademen als hij vorige keer zuurstof heeft geademd en visa versa. De meetmomenten zullen hetzelfde zijn. Deze dag is minimaal 1 week later om zeker te zijn dat alle fysiologische

parameters hersteld zijn.

Experiment II - 'droge duiken'

Dit is een prospectieve cohort studie met 7 meetdagen per proefpersoon.

Studiedag 1 (vrijdag): baseline metingen van DLNO/CO en EB zonder blootstelling aan zuurstof of hyperbare omstandigheden in de voorafgaande 24 uur. Deze metingen zullen minimaal 48 uur voor studiedag 2 verricht worden.

Studiedag 2 (maandag): meting van EB voor de duik. Nadien zal de proefpersoon een duik maken naar 15 meter voor 90 minuten in een recompressietank. In de vier uur na de duik meten we DLNO/CO eens en driemaal EB (*, 2 en 4 uur na de duik).

Studiedag 3 (dinsdag): zoals dag 2.

Studiedag 4 (woensdag): zoals dag 2.

Studiedag 5 (donderdag): zoals dag 2.

Studiedag 6 (vrijdag): zoals dag 2.

Studiedag 7 (maandag): Na twee dagen niet duiken (vergelijkbaar met een behandelingschema binnen de hyperbare geneeskunde). Blootstelling en metingen zoals op dag 2.

Inschatting van belasting en risico

Voordelen:

Voor zowel militair zuurstofduiken als hyperbare zuurstoftherapie is het van essentieel belang om te weten hoeveel en hoe lang (hyperbare) zuurstof geademd kan worden voordat het leidt tot POT. Daarnaast hopen we met dit onderzoek een 'bed side' meesysteem te kunnen valideren zodat duikers en klinici de veilige limieten van hyperbare zuurstoftherapie kunnen bepalen.

Risicoanalyse

- Decompressieziekte: Bij elke duik met perslucht is er een risico voor op het optreden van decompressieziekte (DCS). Het risico op DCS wat geassocieerd is met zowel de natte duik (60 minuten op 9 meter diepte met perslucht) is zeer klein (0,1%). De droge duik heeft geen risico op DCS, omdat de proefpersonen alleen zuurstof ademen.

- Zuurstoftoxiciteit: Er bestaat een risico voor zowel cerebrale en pulmonale zuurstof toxiciteit. De laatstgenoemde is het onderwerp van deze studie. Het risico op cerebrale zuurstof toxiciteit gedurende de natte duik is ongeveer 4,7%, zoals berekend met het model van Arieli en Butler. (Arieli 2002, Butler 2004) Dit risico is gebaseerd op zuurstofduikers die fysiek werk uitvoeren. Onze proefpersonen zullen nauwelijks inspanning verrichten en we verwachten daarom dat het risico op cerebrale zuurstof toxiciteit minder dan 4,7% is. In 85 soortgelijke duiken die we gemaakt hebben in eerdere onderzoeken hebben we geen cerebrale zuurstoftoxiciteit waargenomen. In recompressiekamers is dit risico nog veel lager. Incidenties van 1 op 40.000 zijn niet ongebruikelijk. (Banham 2011, Yildiz 2004)

Als onverhoopt dan toch een convulsie optreedt zal daar adequaat naar gehandeld worden wat beschreven staat in het "Noodplan Neurologische Zuurstof Vergiftiging" (zie bijlage K6).

- Barotrauma: Hyperbare blootstelling vereist het 'klaren' van het middenoor gedurende drukveranderingen om trommelvliesperforatie te voorkomen. Alle proefpersonen worden jaarlijks medisch gekeurd conform de European Diving Technical Committy (EDTC) standaarden, waarbij de mogelijkheid om te klaren ook wordt beoordeeld. Daarnaast zijn alle proefpersonen getraind en gecertificeerd om te werken in hyperbare omstandigheden. Tot slot, omdat opstijgen en afdalen in de recompressietank handmatig gebeurt, is er de mogelijkheid om te pauzeren met drukveranderingen. Daardoor heeft de proefpersoon meer tijd om te klaren indien nodig. Wij beschouwen dit risico als verwaarloosbaar.

- Brandgevaar: Hoewel brand in recompressiekamers zeer zeldzaam is, is er een verhoogd brandgevaar bij hoge concentraties zuurstof wanneer ze gecombineerd worden met warmte en brandstof. Alle materialen die blootgesteld worden aan 100% zuurstof zijn, conform internationale en Nederlandse wetgeving, 'oxy clean' en worden regelmatig onderhouden. Zuurstof wordt aan de proefpersoon gegeven via een ademapparaat (in geval van de natte experimenten) of zuurstofmasker (in geval van de droge experimenten). Om er zeker van te zijn dat er nergens zuurstof lekt, is de recompressiekamer voorzien van zuurstofsensoren. Vanaf een zuurstofpercentage van 23% worden aanvullende maatregelen getroffen (zoals het beperken van zuurstoftoevoer en 'flushen' van de kamer). Wij zijn er van overtuigd dat dit risico voldoende is afgedicht.

Samengevat: we denken dat de risico's van deze natte en droge duiken als laag beschouwd mogen worden, en lager dan de zuurstof duiken in het buitenwater die onderdeel zijn van het dagelijks weg van de beroepsduikers.

Contactpersonen

Publiek

Koninklijke Marine

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Koninklijke Marine

Meibergdreef 9

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)

- Volwassenen
- Niet rokend
- Duikmedisch goedgekeurd conform EDTC-standaarden (incl. spirometrie en diffusie capaciteit)
- Gecertificeerd duikers van de Koninklijke Marine (voor duiken)
- Gecertificeerd hyperbaar verpleegkundigen en artsen (voor droge tests)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Bij niet voldoen aan inclusiecriteria
- Recente lagere luchtweginfectie en/of griep
- Dagelijks gebruik van alcohol

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	24-01-2018
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 22684
Bron: Nationaal Trial Register
Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL61779.018.17
OMON	NL-OMON22684