

De effecten van hyperoxie op orgaandysfunctie en overleving in kritisch zieke patienten met SIRS

Gepubliceerd: 29-12-2014 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

1. Het onderzoeken van de korte en lange termijn effecten van verschillende streef PaO₂'s op circulatoire status, orgaan dysfunctie en overleving. 2. Het onderzoeken van de onderliggende mechanismen van hyperoxie door het verschil in oxidatieve...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44818

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Hyperoxie en SIRS

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

systemisch inflammatoir respons syndroom

Aandoening

orgaandysfunctie en SIRS

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hyperoxie, Intensive Care, orgaandysfunctie, systemisch inflammatoir respons syndroom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Cumulatieve Delta Sequential Organ Failure (SOFA) score gedurende de eerste 14 dagen.

Secundaire uitkomstmaten

-SOFA score gemiddelde, maximum, delta

-Tijdsduur binnen de toegewezen PaO₂ range

-Hypoxische episodes (PaO₂ <55 mmHg)

-Vasopressor / inotropie behoeften

-Noodzaak voor nierfunctievervangende therapie en vochtbalans (tijdstip: eerste 14 dagen).

-Oxidatieve stress parameters: F2-isoprostanes (bij opname en op dag 2 en 4)

- Klinische eindpunten: duur van beademing, beademingsvrije dagen, verblijfsduur (op de ICU, in het ziekenhuis) en mortaliteit (op de IC en in het ziekenhuis). Interim analyse zal gedaan worden na inclusie van 100 en 250 patients om mogelijke verschillen in mortaliteit vast te stellen.

Subgroep

Om de circulatoire veranderingen door verschillen in zuurstofsuppletie nog

verder in kaart te brengen, zullen we als additionele metingen doen bij een subgroep van patienten, die te tijdsrovend zijn om in de hele groep te verrichten. We willen onderzoeken de hemodynamiek mbv PICCO (C.I., SVRI, extravasculair long water), microcirculatie door sublinguale Sidestream Dark Field imaging, veranderingen in de vochthuishouding van het lichaam en bio-impedantie. Daarnaast zal diafragmadysfunctie worden gekwantificeerd (en vergeleken tussen de groepen) d.m.v. electromyografie (Edi) en echografie (diaphragm thickness, thickening fraction).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hyperoxie is aanwezig bij 44% van de beademde patienten op de Intensive Care. Echter, in tegenstelling tot hypoxie, beschouwen veel artsen hyperoxie niet als schadelijk voor hun patienten. Om hypoxie te voorkomen, wordt zuurstof meestal ruimschoots gesupleerd. De zuurstof saturatiemeter geeft nooit meer dan 100% aan, dus artsen zijn niet bewust van een onfysiologisch hoge zuurstofwaarde. Bij hyperoxische arteriele bloed gas values verlaagt slechts in 25% van de gevallen de behandelend arts de zuurstofconcentratie die toegediend wordt. Echter, een toenemend aantal studies bevestigt niet alleen de bekende negatieve pulmonale effecten van chronische hyperoxie, maar laat ook meer acute circulatoire en perfusie effecten zien. Bij patienten met een hart- of herseninfarct, lijkt hyperoxia infarct grootte en mortaliteit te doen toenemen. Na reanimatie is hyperoxie geassocieerd met slechtere functionele status en toegenomen mortaliteit. De onderliggende mechanismen van de schadelijke effecten van hyperoxie zijn nog niet duidelijk. Toegenomen productie van reactive oxygen species (ROS), die oxidatieve stress veroorzaken, kunnen een belangrijke rol spelen. Echter niet alle studieresultaten zijn eenduidig. Zowel preklinische als klinische onderzoeken suggereren dat oxidatieve stress systemische vasoconstrictie induceert, met name in de microcirculatie met afname van de functionele capillaire dichtheid en verminderde microvasculaire bloeddorstrooming. Dit verhoogt de systemische vasculaire weerstand en vermindert het hartminuutvolume. De afname van het effectieve circulerende volume en de microvasculaire weefsel perfusie zal zwaarder wegen dan het marginaal hogere arteriele zuurstofgehalte (niet aan hemoglobine gebonden zuurstof draagt

nauwelijks bij aan het zuurstofgehalte in het bloed. De orgaanperfusie en zuurstofafgifte aan de weefsels zullen afnemen.

Echter, hyperoxie kan ook een aantal goede effecten induceren, reden waarom er mee klinische en preklinische studies nodig zijn. In patiënten met een ernstig systemisch inflammatoir respons syndroom (SIRS) met de daarbij optredende vasoplegie, kan de hyperoxie-geïnduceerde vasoconstrictie de hemodynamiek stabiliseren en de benodigde vochtsuppletie en vasopressorbehoefte reduceren. Veel voorkomende oorzaken van SIRS op de ICU zijn trauma, sepsis en ischemie/reperfusie na reanimatie of operatie aan de hart-longmachine. In patiënten met ischemia/reperfusie hyperoxie-geïnduceerde vasoconstrictie kan ook een preconditionerend effect sorteren, met afname van myocard schade en andere orgaanschade. De patiënten met sepsis kunnen ook baat hebben van de potentiële antimicrobacteriële eigenschappen van hyperoxie, die ook mogelijk nieuwe infecties voorkomen. Tevens kan in patiënten met een bloeding systemische vasoconstrictie door hyperoxie leiden tot redistributie van de bloeddoorstroming naar de vitale organen met minder haemorrhagische shock-geïnduceerde acute nierbeschadiging.

In kritisch zieke patiënten, suggereerde een recent retrospectieve observationele studie een onafhankelijke associatie tussen zowel een lage als hoge PaO₂ met ziekenhuismortaliteit, met de laagste mortaliteit tussen de 70 en 160 mmHg. Echter, zulke studies zijn onderhevig aan vele vormen van bias, en een andere retrospectieve studie vond deze associatie niet. Er zijn duidelijk prospectieve trials nodig om de optimale PaO₂ streefwaarden te onderzoeken. Het is dus niet alleen de onzekerheid van de negatieve effecten van hyperoxie, maar ook van de mogelijk gunstige effecten die prospectieve studies nodig maken.

Voor zover ons bekend, zijn er geen prospectieve klinische studies die voordeel hebben aangetoond van supranormale zuurstofconcentraties in enige subgroep van kritisch zieke patiënten.

In deze studie, willen we twee verschillende zuurstofconcentraties onderzoeken, die beide dicht bij het punt liggen waar de laagste mortaliteit gevonden werd in de retrospectieve studie, 1 binnen de fysiologische waarden en 1 suprafysiologisch. In kritisch zieke patiënten met SIRS, zullen we het effect op organ functie en circulatoire parameters onderzoeken. We zullen de vooraf gedefinieerde subgroepen sepsis, trauma/hemorragie en post-reanimatie apart analyseren.

Doel van het onderzoek

1. Het onderzoeken van de korte en lange termijn effecten van verschillende streef PaO₂'s op circulatoire status, orgaan dysfunctie en overleving.
2. Het onderzoeken van de onderliggende mechanismen van hyperoxie door het verschil in oxidatieve stress response tussen de hyperoxische en normoxische patiënten te bepalen.

Onderzoeksopzet

Enkel blind, gerandomiseerde, prospectieve klinische trial

Onderzoeksproduct en/of interventie

We zullen 2 groepen onderzoeken met PaO₂ streefwaarden binnen de range gebruikelijk in de huidige praktijk Groep 1: streef PaO₂ 120 ± 15 mmHg (hyperoxemisch) Groep 2: streef PaO₂ 75 ± 15 mmHg (normoxemisch)

Inschatting van belasting en risico

Hte risico en de belasting voor de onderzookspatienten zijn klein. Plaatsing van een centraal veneuze catheter en arterielyn zijn standaard voor een behandeling op de IC. Bloed afnames worden gecombineerd met de normale patientenzorg en zullen uit de reeds ingebrachte lijnen afgenomen worden. De patient hoeft hier dus niet apart voor geprikt te worden. Omdat de streef zuurstofwaarden binnen de variatie in de huidige behandeling vallen en frequent de PaO₂ en steeds de O₂ saturatie gemeten wordt, worden de patienten niet blootgesteld aan een extra risico.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
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)

- Leeftijd ≥ 18 years
- ≥ 2 positieve SIRS-criteria:
 - Temperatuur $> 38^{\circ}\text{C}$ of hypothermie $< 36^{\circ}\text{C}$
 - Hart frequentie > 90 bpm
 - Ademhalingsfrequentie > 20 /min of $\text{pCO}_2 < 32$ mmHg (4.3 kPa)
 - Aantal leucocytes $> 12 \times 10^9/\text{l}$ of $< 4 \times 10^9/\text{l}$ of $> 10\%$ staafkernigen
- Binnen 24 uur na opname op de ICU
- Verwachte duur van opname > 48 uur zoals ingeschat door de behandelend arts

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Electieve chirurgie
- koolmonoxide intoxicatie
- Cyanide intoxicatie
- Methemoglobinemie
- Sikkelcelanemie
- Bekende pulmonale arteriele hypertensie
- Bekende ernstige ARDS (Berlin criteria)
- Cardiale rechts naar links shunt
- Zwangerschap
- Ernstige COPD (Gold class III of IV)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Enkelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-02-2015
Aantal proefpersonen:	385
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Conoxia
Generieke naam:	zuurstof
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-12-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2015

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2018
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
EudraCT	EUCTR2014-003468-19-NL
CCMO	NL50040.029.14