

# Het effect van haemoadsorptie in relatie tot cytokineconcentraties tijdens electieve cardiochirurgische procedures waarbij extracorporale circulatie wordt gebruikt.

Gepubliceerd: 15-03-2017 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Het analyseren van de werking van het haemoadsorptiedevice Cytosorb met betrekking tot de inflammatoire parameters IL-6, IL-8, IL-10, TNF-\* en CRP op 6 verschillende tijdstippen tijdens conventionele CABG-procedures. Hierbij trachten wij er achter te...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt       |
| <b>Type aandoening</b>      | Overige aandoening    |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON45517

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

CS-study (Cytosorb studie)

### Aandoening

- Overige aandoening
- Kransslageraandoeningen

### Synoniemen aandoening

Cytokine productie, Ontstekingsreactie

### Aandoening

Productie van cytokine door het lichaam tijdens open hartchirurgie.

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Medisch Centrum Leeuwarden

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Cytokine concentratie, Cytokine reductie, Extracorporale circulatie, Haemoadsorptie

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Analyseren van de werking van het haemoadsorptie device Cytosorb.

Onderzocht wordt of de verhoogde cytokineconcentraties (IL-6, IL-8 IL-10 en TNF-alpha) als gevolg van de ingreep verlaagd kan worden naar de beginwaarde tijdens electieve CABG-procedures bij gebruik van ECC.

### Secundaire uitkomstmaten

N.V.T.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Vele pogingen zijn ondernomen om de inflammatoire activatie tijdens coronaire bypassoperatie (CABG-operaties) met behulp van extracorporale circulatie (ECC) te reduceren, echter zonder veel succes.

Het inflammatoire activatieproces speelt zich, zowel lokaal in de organen, als in de systemische circulatie af. Chirurgisch trauma en het contact van bloed met niet-endotheel oppervlakken zoals de hart-longmachine disposables, kan het cellulaire- en het humorale afweermecanisme activeren<sup>1</sup>.

Daarnaast kan afwijkende orgaanperfusie tijdens ECC, de duur van de ECC en het herstel van de normale orgaanperfusie (=ischemie/reperfusie) na ECC leiden tot activering van het humorale- en het cellulaire afweermecanisme met talrijke trajecten. Deze trajecten bestaan uit activering/generatie of expressie van

trombine, complement, cytokines, neutrofielen, adhesie-moleculen, mestcellen en verschillende inflammatoire mediators.

Enkele patiënten krijgen te maken met orgaandysfunctie en hemodynamische instabiliteit na ECC.

Ontstekingsprocessen en ischemische-reperfusieschade leiden eveneens tot de ontwikkeling van vaatdysfuncties en activatie van het complementsysteem. Het gevolg hiervan is dat pro- en anti-inflammatoire mediators (cytokines) in de circulatie vrijkomen. In het ergste geval ontstaat systemisch inflammatoir syndroom (SIRS) door het aanzwengelen van de inflammatoire cascades en diepgaande amplificatie. De duur van ECC wordt als een risico beschouwd, maar niet noodzakelijk om SIRS te ontwikkelen.

Complementactivatie met verhoogde cytokinerelease bij cardiochirurgie kan ook door de volgende factoren veroorzaakt worden: Chronische immunosuppressie (wordt geassocieerd met atherogenese en/of progressie van atherosclerose) waarbij de ontstekingsactivatie al aan de gang is voordat de chirurgische ingreep plaats vindt. Ook is aangetoond dat oudere patiënten (>65 jr.) een hoger complementconcentratie hebben bij de afname van de aortaklem, door een verhoogde IL-6 productie.

Tot nu toe heeft men een aantal methodes/technieken toegepast om het overmatig vrijkomen van cytokines gerelateerd aan ECC te verminderen, namelijk:

- \* Cardiochirurgische ingrepen zonder gebruik van hart- longmachine, maar deze leiden ook tot verhoogde release van cytokines en andere mediators,
- \* ECC zonder cardioplegisch arrest.
- \* Leukocytenfilters
- \* Toediening van corticosteroïden.
- \* Hemofiltratiestrategieën zoals: Balanced ultrafiltratie, high volume hemofiltratie (HVHF), high cut-off (HCO) hemofiltratie en andere ultrafiltratie (UF) technieken gerelateerd aan extra corporale circulatie.

In de strijd tegen overmatige cytokine productie is de haemoadsorber CytoSorb \* ontwikkeld. De werking van deze haemoadsorber is gebaseerd op adsorptie van deeltjes met een laag moleculair gewicht (5-60 kDa).

Eerdere studie(s) met CytoSorb (bij niet homogene groepen) zijn veelbelovend, andere(n) tonen geen klinische relevantie.

In de literatuur worden ook uiteenlopende beginwaarden voor de cytokines tijdens ECC beschreven. Wij willen in het MCL het effect van de Cytosorb bij een homogene CABG groep onderzoeken en het effect van de Cytosorb op de cytokinewaarden beschrijven door middel van deze pilotstudie. Gekozen is voor een pilotstudie omdat het nog onduidelijk is welke \*normaalwaarden\*/ beginwaarden wij in de MCL populatie kunnen verwachten.

Afhankelijk van de resultaten kan de Cytosorb in de toekomst op indicatie ingezet worden tijdens hartoperaties.

## **Doel van het onderzoek**

Het analyseren van de werking van het haemoadsorptiedevice Cytosorb met betrekking tot de inflammatoire parameters IL-6, IL-8, IL-10, TNF-\* en CRP op 6

verschillende tijdstippen tijdens conventionele CABG-procedures. Hierbij trachten wij er achter te komen of de haemoadsorber de ontstekingsparameters zodanig kan verlagen (naar de normaalwaarden/ beginwaarden).

## **Onderzoeksopzet**

In deze single (patiënt) blind gerandomiseerde pilotstudie worden 30 patiënten die een electieve CABG operatie met ECC ondersteuning ondergaan gevraagd/geïnformeerd, zij worden na ondertekenen van de toestemmingsformulier geïnccludeerd.

De proefpersonen worden in 2 groepen gerandomiseerd.

\* Groep 1: Proefpersonen die een CABG ondergaan zonder gebruik van de haemoadsorber: controle groep (CECC).

\* Groep 2: Proefpersonen die een CABG ondergaan met gebruik van de haemoadsorber: interventie groep (HECC).

De interventie bestaat uit het leiden van bloed door de Cytosorb adsorber tijdens de ECC.

Duur van het onderzoek: vanaf het moment dat de patiënt op de operatiekamer wordt geïnstalleerd tot 4 uur post operatief.

Het includeren van de proefpersonen start zodra de RTPO haar goedkeuring heeft afgegeven. Het einde van de studie is bereikt als de data van alle 30 proefpersonen geanalyseerd zijn.

Bij de interventiegroep wordt de haemoadsorber in het extracorporaal systeem achter de oxygenator ingebouwd. De bloedflow over de adsorber bedraagt 350-400 ml/min.

Tijdens dit onderzoek wordt bloed afgenomen voor laboratoriumbepalingen volgens onderstaand schema afgenomen.

T0: pré anesthesiologische inductie

T1: 5 min na start ECC

T2: 60 min ECC of voor einde ECC

T3: bij aankomst IC ca. (30 min postoperatief).

T4: 2 uur na aankomst patiënt op IC

T5: 4 uur na aankomst patiënt op IC

T3, T4 en T5 : worden volgens: labafnameschema IC afgenomen

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

De interventie bestaat uit het leiden van bloed door de Cytosorb adsorber tijdens de CABG operatie.

## **Inschatting van belasting en risico**

De enige belasting voor de patiënt bestaat uit het vullen van de informeerntconsent, deze beslaat circa 15 minuten.

De risico voor de patiënt is niet van toepassing, de gehele CABG-procedure verloopt zoals normaal. De cytokines worden niet geheel verwijderd maar gereduceerd.

Tijdens het onderzoek wordt op 6 momenten bloed bij de proefpersonen afgenomen, dit is totaal minder dan 60 ml. Het afnametijdstip is zo gekozen dat deze tegelijkertijd is met de reguliere bloedafname behorende bij de ingreep. Het bloed wordt uit een al geplaatste infuuslijn afgenomen, dit betekent dat proefpersonen niet extra geprikt hoeven te worden.

Dit haemoadsorber adsorbeert mogelijk ook bepaalde type antibiotica net zoals bij dialyse of haemofiltratie. Dit zijn niet de antibiotica die de proefpersonen standaard toegediend krijgen tijdens de hartoperatie.

Er bestaat de mogelijkheid op overgevoeligheid voor (polystyreen/divinylbenzeen, polycarbonaat, polypropyleen, silicone en polyester). Bij bekende overgevoeligheid voor deze stoffen worden de proefpersonen geëxcludeerd van het onderzoek.

## Contactpersonen

### Publiek

Medisch Centrum Leeuwarden

Henri Dunantweg 2  
Leeuwarden 8934 AD  
NL

### Wetenschappelijk

Medisch Centrum Leeuwarden

Henri Dunantweg 2  
Leeuwarden 8934 AD  
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)

Electieve CABG  
Ondertekend informed consent  
leeftijd >18 jaar, <75 jaar.

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Spoed operaties  
Gecombineerde ingrepen  
Stollingsstoornissen.  
Thrombocyten aantal:  $<100 \times 10^9/l$   
Hb:  $< 7,5 \text{ mmol/l}$ , berekend Ht  $<20 \%$  na hemodilutie.  
Serum kreatinine  $>2x$  referentiewaarde ( $110 \mu\text{mol/l}$ )  
Ernstig COPD  
Langdurig corticosteroïdgebruik of immuunsuppressie therapie  
Deelname aan andere trials.  
CRP  $>5 \text{ mg/l}$   
Heparin Induced Thrombocytopenia (HIT) en als citraat, regionale anticoagulatie niet mogelijk is als alternatieve anticoagulatie methode.  
Overgevoeligheid/ allergieën voor: polystyreen/divinylbenzeen, polycarbonaat, polypropyleen, siliconen en polyester

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                       |
|------------------|-----------------------|
| Type:            | Interventie onderzoek |
| Onderzoeksmodel: | Parallel              |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd        |

|             |                        |
|-------------|------------------------|
| Blindering: | Enkelblind             |
| Controle:   | Actieve controle groep |
| Doel:       | Diagnostiek            |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 05-06-2017            |
| Aantal proefpersonen:   | 30                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                         |
|-----------------|---------------------------------------------------------|
| Generieke naam: | Cytosorb;haemoadsortie device                           |
| Registratie:    | Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 15-03-2017                                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                                    |
| Toetsingscommissie: | RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden) |

## 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     | NL59687.099.16 |