

DPP3 bloedwaarden na een out of hospital cardiac arrest bij patiënten opgenomen op de intensive care: een exploratieve studie

Gepubliceerd: 17-06-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

In deze exploratieve studie onderzoeken we het verband tussen cDPP3-kinetiek en klinische uitkomstparameters in post-reanimatie patiënten die worden opgenomen op Intensive Care. Dit zou kunnen resulteren in het identificeren van een nieuwe...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Falen van de hartfunctie
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON50128

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DPP3inOHCA

Aandoening

- Falen van de hartfunctie
- Verlaagde en niet-specifieke bloeddrukafwijkingen en shock

Synoniemen aandoening

'circulatorisch arrest', 'hartstilstand', 'reanimatie'

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: DPP3, hartstilstand, vasodilatoire shock

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Plasmaspiegels van DPP3 en DPP3 enzymactiviteit in plasma (op verschillende tijdstippen). Correlatie van deze waarden met ontwikkeling van het post cardiac-arrest syndroom en 28 dagen mortaliteit.

Secundaire uitkomstmaten

Mate van vasodilatoire shock gebaseerd op noodzaak en dosering van vasopressieve therapie. Plasmaconcentraties van cytokines. Ontwikkeling van secundaire complicaties (bijvoorbeeld orgaanfalen) gerelateerd aan ziekte/behandeling. Vitale parameters, nierfunctie, bloedgas-parameters, leeftijd, body-mass index, primaire oorzaak van hartstilstand, sequential organ failure assessment (SOFA) scores, medicatiegebruik, mortaliteit.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks goede vooruitgang van post-reanimatie ziekenhuiszorg met specifieke aandacht voor het voorkomen van secundaire orgaanschade, is de mortaliteit van Intensive Care patiënten die worden opgenomen na een hartstilstand nog altijd hoog. 60-70% van deze patiënten overlijdt tijdens de ziekenhuisopname. [1]. Meer dan de helft van de post-reanimatie patiënten waarbij een *return of spontaneous circulation* (ROSC) wordt bereikt ontwikkelen het *post cardiac-arrest syndroom* (PCAS) [2]. PCAS ontstaat door de gegeneraliseerde ischemie-reperfusie als gevolg van een hartstilstand. De schade van deze ischemie-reperfusie veroorzaakt een sepsis-achtige inflammatoire respons. Hierbij ontstaat een vasodilatoire shock, waarvoor vaak hoge doseringen

vasopressoren noodzakelijk zijn ondanks adequaat herstel van de vochtbalans met infuusvloeistoffen [3, 4].

Ongeveer de helft van de patiënten die PCAS ontwikkelen overlijden als gevolg van multi-orgaanfalen veroorzaakt door refractaire shock [2]. Dit gebeurt uitsluitend in de eerste 3 dagen van opname op Intensive Care, vaak zonder dat er al enige uitspraak over de neurologische prognose mogelijk is. De pathogenese van PCAS is deels onbekend, er zijn geen specifieke therapieën gericht tegen PCAS beschikbaar [2].

Dipeptidyl peptidase 3 (DPP3) is een zink-afhankelijk metallopeptidase. DPP3 is in staat om een breed spectrum aan oligopeptiden met een aminozuurlengte tussen de 3 tot 10 te hydrolyseren en zo onwerkzaam te maken [5]. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat DPP3 een rol speelt bij bloeddrukregulatie [6], inflammatie [7] en pijn-modulatie [8, 9], respectievelijk door het afbreken van angiotensines, enkephalines en endorphines.

Recent is een assay ontwikkeld waarmee zowel DPP3 concentraties -als enzymactiviteit in bloedplasma gemeten kunnen worden [10]. DPP3 bleek niet alleen constante plasmaspiegels te hebben in gezonde proefpersonen, maar verhogingen in cDPP3 spiegels bleken behandeluitkomsten te voorspellen in septische -en cardiogene shock. [10-12]. Daarnaast was cDPP3 kinetiek in de eerste 24 uur na start van behandeling (normaliserende plasmaconcentraties) geassocieerd met de 30 dagen mortaliteit bij deze patiëntengroepen [11]. Gezien deze negatieve klinische associaties werd de hypothese gesteld dat blijvend verhoogde cDPP3 spiegels veroorzaakt worden door aanhoudende cel-schade (necrose) ondanks optimale behandeling [11]. Gezien reeds bekend is dat patiënten na een hartstilstand forse ischemie-reperfusie gemedieerde cel-schade ondergaan [13, 14], verwachten we ook in deze patiëntengroep verhoogde cDPP3 spiegels. Deze spiegels zouden in deze patiëntengroep van potentieel voorspellende waarde voor het ontwikkelen van PCAS en mortaliteit kunnen zijn.

Daarnaast zijn de potentiële therapeutische effecten van cDPP3 recent geëvalueerd in een dierenstudie. In deze studie veroorzaakte intraveneuze injecties met DPP3 bij gezonde muizen voor een snelle achteruitgang van de linkerventrikelfunctie, terwijl inhibitie van cDPP3 (door een antilichaam) in een muis-hartfalen model juist zorgde voor een snelle verbetering van de linkerventrikelfunctie [12]. Wanneer bij post-reanimatie patiënten ook verhoogde cDPP3 spiegels worden geobserveerd, zou de huidige studie een eerste aanknopingspunt op kunnen leveren voor een nieuwe therapeutische target gericht op refractaire shock veroorzaakt door PCAS.

Doel van het onderzoek

In deze exploratieve studie onderzoeken we het verband tussen cDPP3-kinetiek en klinische uitkomstparameters in post-reanimatie patiënten die worden opgenomen op Intensive Care. Dit zou kunnen resulteren in het identificeren van een nieuwe prognostische marker. Daarnaast kan deze studie een eerste bewijs leveren voor een nieuw therapeutische target gericht tegen refractaire shock veroorzaakt door het post cardiac-arrest syndroom, alsmede de tijdsspanne

waarin deze therapie toepast dient te worden.

Onderzoeksopzet

Prospectieve observationele studie.

Bloed zal afgenomen worden op de volgende tijdstippen:

- Direct na opname op Intensive Care (deze afname telt als *T0*
- 12 uur na opname op Intensive Care
- 24 uur na opname op Intensive Care
- 48 uur na opname op Intensive Care
- 72 uur na opname op Intensive Care

Wanneer mogelijk zal een reeds aanwezige arteriële of centraal veneuze lijn gebruikt worden voor bloedafnames. Een venapunctie zal alleen uitgevoerd worden wanneer bovengenoemde opties niet beschikbaar zijn. Informed consent wordt ten alle tijden gevraagd wanneer een venapunctie noodzakelijk is.

Inschatting van belasting en risico

De belasting en risico voor de proefpersonen in dit onderzoek wordt als verwaarloosbaar ingeschat. In de grote meerderheid van de gevallen zullen bloedafnames mogelijk zijn via een reeds aanwezige arteriële dan/wel centraal veneuze lijn, daarnaast kunnen meerdere afnames meegenomen worden in geplande bloedafnames noodzakelijk voor de klinische behandelaar.

Wanneer bij een van de latere bloedafnames toch een venapunctie noodzakelijk is, geeft dit een klein risico op het ontstaan van een lokaal hematoom. Dit risico wordt verminderd door het adequaat en lang genoeg uitoefenen van lokale druk na het verrichten van de punctie. Als desondanks toch een lokaal hematoom ontstaat, geneest dit in een tijdsbestek van dagen tot weken zonder noodzaak tot medische interventie. Derhalve wordt dit beschouwd als een *mild adverse event*.

Deze studie vindt (gedeeltelijk) plaats in bewusteloze patiënten, gezien patiënten na een hartstilstand gedurende het eerste gedeelte van opname op Intensive Care in een kunstmatige coma gehouden worden. De uitvoer van deze studie in deze specifieke patiëntengroep leidt niet tot additionele risico's geassocieerd met het studieprotocol.

Dit onderzoek kan beschouwd worden als groepsgebonden, gezien kennis over DPP3 bloedwaarden na een hartstilstand alleen verkregen kan worden vanuit deze specifieke groep patiënten.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525GA
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)

- Hartstilstand opgelopen buiten het ziekenhuis
- Opname op intensive care (alle patiënten met een hartstilstand die binnen 20 minuten na aanvang van de hartstilstand niet bij bewustzijn zijn, worden na intubatie opgenomen op intensive care voor beademingsondersteuning)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Noodzaak tot start van mechanische bloeddrukondersteuning; hart-long-machine (ook wel omschreven als extra-corporele-membraan-oxygenatie (ECMO), dan wel een intra-aortale ballon pomp
- Patiënten die wel worden opgenomen op intensive care, waarbij door het behandelteam in overleg met familie al is bepaald dat de behandeling gestaakt gaat worden (bijvoorbeeld vanwege eerdere behandelbeperkingen aangegeven door patiënt, dan/wel een infauste prognose o.b.v. neurologische kliniek)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 10-11-2020

Aantal proefpersonen: 30

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-06-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	NL73150.091.20