

TOEDIENING VAN STIKSTOFMONOXIDE IN DE HARTLONGMACHINE BIJ KINDEREN MET CONGENITALE HARTAFWIJKINGEN

Gepubliceerd: 06-02-2019 Laatst bijgewerkt: 04-01-2025

Deze grotere pragmatische gerandomiseerde trial is noodzakelijk om te kunnen vaststellen of patiënt relevante uitkomsten verbeteren door toediening van NO in de hartlongmachine tijdens congenitale hartchirurgie. Het primaire doel in dit onderzoek is...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Hartaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50652

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

STIKSTOFMONOXIDE IN DE HARTLONGMACHINE BIJ CHD

Aandoening

- Hartaandoeningen, congenitaal
- Hart- en vaataandoeningen, congenitaal
- Hart therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

inflammatie na hartchirurgie voor aangeboren hartafwijking

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: stichting;fonds;donations

1 - TOEDIENING VAN STIKSTOFMONOXIDE IN DE HARTLONGMACHINE BIJ KINDEREN MET CONGENITA ...

30-05-2025

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: aangeboren, hartchirurgie, inflammatie, stikstofmonoxide

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De duur van mechanische ventilatie, gedefinieerd als de duur van de mechanische respiratoire support voor alle episodes met endotracheale intubatie voor de eerste 28 dagen na randomisatie. De uitkomst zal worden gerapporteerd als het aantal ventilator vrije dagen. Een systematische 0 zal worden toegekend als het kind overlijdt.

Secundaire uitkomstmaten

- De incidentie van low cardiac output syndroom (LCOS), de noodzaak voor ECLS, en mortaliteit
- De duur van de PICU opname, de duur van de ziekenhuisopname, en de zorgkosten
- De systemische levels van inflammatoire- en myocardschade markers
- De trombocyten functie en -activiteit voor, tijdens en na contact met de hart-longmachine
- De mate van nieuwe en verslechterende ischemische witte stof afwijkingen op een cerebrale MRI.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Jaarlijks worden er in Nederland 1.300-1.500 kinderen geboren met een congenitale hartafwijking. Wereldwijd zijn congenitale hartafwijkingen een belangrijke oorzaak van sterfte na de geboorte. Hartchirurgie is dikwijls de enige levensreddende behandeling. In het Wilhelmina kindziekenhuis worden

2 - TOEDIENING VAN STIKSTOFMONOXIDE IN DE HARTLONGMACHINE BIJ KINDEREN MET CONGENITA ...

30-05-2025

jaarlijks 300 kinderen aan het hart geopereerd. Tijdens deze complexe operaties is een hart-longmachine nodig die de functie van hart en longen tijdelijk overneemt. Ondanks belangrijke verbeteringen, kan hartchirurgie een ernstige, schadelijke, en soms fatale inflammatoire (ofwel ontstekings-) reactie veroorzaken. Voor kinderen die een dergelijke inflammatoire reactie overleven, is vaak langdurige beademing en zorg op de intensive care noodzakelijk en kan inflammatie leiden tot nier- en hersenschade. Dit veroorzaakt een belangrijk negatief effect op de kwaliteit van leven van het kind en zijn/haar omgeving. Stikstofmonoxide (NO) is een gas dat het menselijk lichaam zelf produceert, maar tijdens het gebruik van de hartlongmachine is de aanmaak van NO door het eigen lichaam verlaagd. NO is belangrijk voor het reguleren van de vaatwandfunctie en inflammatie in de haarvaatjes. In een eerder uitgevoerde pilotstudie met 200 jonge kinderen in Australië is een duidelijk positieve effect aangetoond van toediening van NO in de hartlongmachine; de incidentie van de inflammatoire reactie reduceerde van 31% naar 15%. In de huidige pragmatische internationale trial onderzoeken we de hypothese dat toediening van NO in de hart-longmachine de inflammatoire reactie remt waardoor de postoperatieve uitkomsten (beademingsduur, mortaliteit, nier- en hersenschade) van deze jonge kwetsbare kinderen met een congenitale hartafwijking verbeteren.

Doel van het onderzoek

Deze grotere pragmatische gerandomiseerde trial is noodzakelijk om te kunnen vaststellen of patiënt relevante uitkomsten verbeteren door toediening van NO in de hartlongmachine tijdens congenitale hartchirurgie.

Het primaire doel in dit onderzoek is om te onderzoeken of 20 ppm (parts per million) NO-toediening in de hart-longmachine tijdens congenitale hartchirurgie bij jonge kinderen de duur van postoperatieve invasieve beademing reduceert (gedefinieerd als het aantal ventilaor vrije dage in de 28 dagen na randomisatie) t.o.v. de standaard zorg.

De secundaire doelen van dit onderzoek zijn:

- Het onderzoeken van de incidentie van het "low cardiac output syndrome" (LCOS), de noodzaak van extracorporale life support (ECLS), en de 90-day mortaliteit
- Het onderzoeken van de duur van opname op de kinder-intensive care (PICU) en de zorgkosten.
- Het onderzoeken van de NO effecten op de inflammatoire response ten gevolge van gebruik van de hart-longmachine.
- (sub-studie Utrecht) Het onderzoeken van de negatieve effecten van de hart-longmachine op de trombocyten activatie en -functie en de mediërende effecten van NO.
- (MRI sub-studie Utrecht) Het onderzoeken van de NO effecten op ischemische cerebrale schade ten gevolge van congenitale hartchirurgie met gebruik van de hart-long machine.

Onderzoeksopzet

Een internationale multicenter gerandomiseerde gecontroleerde studie bij kinderen < 2 jaar die congenitale hart chirurgie met gebruik van de hart-long machine ondergaan. De studie wordt uitgevoerd in de volgende kinderhartcentra: Lady Cilento Children's Hospital Brisbane, Australië; Royal Children's Hospital Melbourne, Australië; Starship Children's Hospital Auckland, Nieuw Zeeland; Westmead Children's Hospital Sydney, Australië; Princess Margaret Children's Hospital Perth, Australië; en het Wilhelmina Kinderziekenhuis Utrecht, Nederland. De verwachte looptijd van de trial is 2-3 jaar. Kinderen/ proefpersonen worden gerandomiseerd in of the interventie arm, waarbij NO in de hart-longmachine wordt toegediend, danwel in de controle arm, waarbij zij de zorg ontvangen volgens het lokale behandelprotocol.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten in de interventie arm van de studie zullen NO toegediend krijgen. NO wordt gemengd in de 3L/min verse gas flow van de hart-longmachine oxygenator met een concentratie NO van 20 ppm door een NO-A toedieningssysteem (EKU Elektronik GmbH, Leiningen, Germany) of Ikaria INOmax DSIR (Ikaria, NJ, USA)). Dit systeem bepaalt continu de concentratie van NO en NO₂ in het toegediende gas. NO toediening zal direct aanvangen bij de start van de hart-longmachine en wordt gestaakt bij het afkomen van de hart-longmachine. Patiënten in de placebo arm van de studie krijgen standaard respiratoire gassen (zuurstof-lucht mengsel) met een 3L/min verse gas flow toegediend in de oxygenator van de hart-longmachine.

Inschatting van belasting en risico

Dit onderzoek wordt uitgevoerd tijdens hoog-risico operaties met een hoge mortaliteit en morbiditeit. NO toediening in de hart-longmachine is een simpele interventie met een hoog veiligheidsprofiel blijkt uit eerdere studies en ervaringen. Een pilot gerandomiseerde trial met bijna 200 kinderen waarbij NO werd toegediend in de hart-longmachine tijdens congenitale hartchirurgie toonde een significante reductie van het optreden van LCOS (31% naar 15%). Het effect was bijzonder groot bij neonaten waarbij de incidentie van LCOS daalde van 52% naar 20%. LCOS is geassocieerd met belangrijke morbiditeit. Potentiële risico's geassocieerd met NO-toediening zijn de vorming van NO₂ en methemoglobinemie (MetHb). Blootstelling aan NO₂ kan een toxicologische reactie veroorzaken afhankelijk van de duur en concentratie van blootstelling. In de beschreven studies en eerder ervaring zijn geen toxische waarden van NO₂ en MetHb gevonden en aanpassing van de NO concentratie was niet noodzakelijk. Extrapulmonale effecten van NO₂ zijn een daling van de bloeddruk bij NO₂ concentratie > 4 ppm, het vrijkomen van histamine in plasma, en de vorming van MetHb. MetHb is een ineffectieve zuurstoftransporter die vormt wanneer NO bindt aan oxyhemoglobine in de rode bloedcellen en wordt snel omgezet door methemoglobine reductase.

Geen van deze effecten is waargenomen bij toediening van 20 ppm NO in de oxygenator van de hart-longmachine, niet in de pilot studie, niet in de studie van Checchia et al, niet in de volwassen literatuur en ook niet bij de proefpersonen die in de huidige trial reeds in Australië en Nieuw-Zeeland zijn geïnccludeerd. Tijdens NO toediening worden de NO2 en MetHb levels gemonitored.

Contactpersonen

Publiek

Lady Cilento Children's Hospital

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Lady Cilento Children's Hospital

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Neonaten, zuigelingen en peuters (jonger dan 2 jaar) die hartchirurgie moeten
- 5 - TOEDIENING VAN STIKSTOFMONOXIDE IN DE HARTLONGMACHINE BIJ KINDEREN MET CONGENITA ...
- 30-05-2025

ondergaan waarvoor hartlongmachine nodig is.
- Electieve hartchirurgie en consent verkregen van ouders.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Tekenen van persisterende pulmonale hypertensie waarvoor het kind pre-operatief iNO of andere medicatie krijgt.
- ECLS voorafgaand aan chirurgie.
- Bacteriële sepsis/ septische shock die < 48 uur voor de chirurgie gediagnosticeerd is en waarvoor antibiotische behandeling wordt voort gezet.
- Preoperatief ARDS waarvoor HFO ventilatie < 48 uur pre-operatief.
- Patiënt waarbij hoge dosis vasoactieve drugs (VIS ≥ 15) preoperatief nodig zijn in de 24 uur pre-operatief.
- Cardiac arrest in de week voorafgaand aan chirurgie.
- Spoedeisende cardiale chirurgie waarbij de mogelijkheid tot informed consent ontbreekt.
- Sterke verdenking of bevestigde COVID-19

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	18-02-2019
Aantal proefpersonen:	200
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	INOmax
Generieke naam:	Stikstofmonoxide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

7 - TOEDIENING VAN STIKSTOFMONOXIDE IN DE HARTLONGMACHINE BIJ KINDEREN MET CONGENITA ...
30-05-2025

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
Ander register	ACTRN12617000821392
EudraCT	EUCTR2017-004684-12-NL
CCMO	NL64083.041.18

Resultaten

Einddatum onderzoek:	31-03-2022
Datum resultaten gemeld:	14-08-2023
Totaal aantal deelnemers:	82

Datum eerste publicatie onderzoek
05-07-2022