

De effecten van heparine inhalatie op pulmonale stollingsactivatie en vasculaire permeabiliteit in mechanisch beademde patienten met acute lung injury / acute respiratory distress syndrome

Gepubliceerd: 27-05-2008 Laatste bijgewerkt: 08-05-2024

1. onderzoeken of verneveling van heparine leidt tot een afname van stollingsactivatie in het pulmonale compartiment (nl. BAL vloeistof) 2. onderzoeken of verneveling van heparine leidt tot een afname van pulmonale vaatpermeabiliteit

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Luchtwegaandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON31496

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HEPALI studie

Aandoening

- Luchtwegaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

acute longschade, longontsteking

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ALI/ARDS, Heparine, inhalatie therapie, stolling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

TATc in BAL vloeistof

PLI

Secundaire uitkomstmaten

- LIS
- In bloed: TF, TFPI activity, TFPI antigen, Factor VII/VIIa, protein C / activated protein C, prothrombin fragment 1.2, TATc, endogenous thrombin potential, fibrin monomers, soluble thrombomodulin, PAPc, PAI.
- In BAL vloeistof: TF, TFPI activity, TFPI antigen, Factor VII/VIIa, protein C / activated protein C, prothrombin fragment 1.2, TATc, endogenous thrombin potential, fibrin monomers, soluble thrombomodulin, PAPc, PAI.
- Voordoen en de ernst van eventuele bloedingscomplicaties

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Acute lung injury (ALI) en acute respiratory distress syndrome (ARDS) zijn in potentie levensbedreigende aandoeningen, welke verantwoordelijk zijn voor een aanzienlijk deel van de Intensive Care opnames en waarvoor op dit moment alleen ondersteunende behandeling beschikbaar is.

Longoedeem, ten gevolge van een toegenomen pulmonale vasculaire permeabiliteit veroorzaakt door pro-inflammatoire veranderingen, en pulmonale coagulopathie, resulterend in alveolaire fibrine deposities en verstoorde fibrine omzetting/afbraak, zijn kenmerkend voor ALI/ARDS. De alveolaire fibrine deposities zijn deels vergelijkbaar met de intravasculaire fibrine deposities in patiënten met sepsis en diffuse intravasale stolling en kan verergerd worden door mechanische beademing. Gebaseerd op een aanzienlijke hoeveelheid "evidence", zowel in vitro als ook in vivo, is er ratio om te inventiëren in de pulmonale coagulopathie met anticoagulantia in het algemeen, en met heparine in het bijzonder, om zo de longschade te beperken. Directe toediening van heparine in het pulmonale compartiment zou de fibrine deposities effectiever kunnen beperken, dan wanneer heparine systemisch wordt toegediend, met als bijkomend voordeel dat het risico op bloedingen ten gevolge van systemische anticoagulantie gereduceerd wordt. Bij schapen zijn heparine vernevelingen succesvol gebleken ten aanzien van het beperken van longschade. Daarbij is verneveling van heparine tot in de lagere luchtwegen haalbaar en veilig gebleken. Bij kinderen met inhalatietraumata geven heparine vernevelingen een significante mortaliteitsreductie.

Met een "bedside" radionucliden methode kan de pulmonary leak index (PLI) verkregen worden als een maat voor pulmonale "vaatlekkage". Deze PLI is een ideaal instrument om therapie-effecten op vaatlekkage te meten, daar metingen serieel kunnen worden verricht.

Derhalve zou verneveling van heparine een positief effect kunnen hebben op pulmonale coagulopathie en zou dientengevolge de pulmonale vaatpermeabiliteit gereduceerd kunnen worden.

Doel van het onderzoek

1. onderzoeken of verneveling van heparine leidt tot een afname van stollingsactivatie in het pulmonale compartiment (nl. BAL vloeistof)
2. onderzoeken of verneveling van heparine leidt tot een afname van pulmonale vaatpermeabiliteit

Onderzoeksopzet

Het zal een open label, placebo gecontroleerde, gerandomiseerde, klinische trial zijn, waarbij patiënten behandeld zullen worden met ofwel ongefractioneerd heparine, danwel placebo (0,9% NaCl). De studie zal worden uitgevoerd op de medisch-chirurgische intensive care units van twee academische ziekenhuizen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten zullen in 24 uur 4 maal verneveld worden met ofwel 4 ml ongefractioneerd heparine (=100.000 IE) danwel 4 ml placebo (=0,9% NaCl), afhankelijk van randomisatie.

Inschatting van belasting en risico

Beide bronchoscopieën zullen worden verricht wanneer de patienten gesedeerd zijn. Daar de intensive care een omgeving is met alle vormen van bewaking (bloeddruk en saturatie), kan het risico als zeer laag worden beschouwd.

De straling afkomstig van de isotopen die gebruikt worden bij de radionuclidentechniek om de PLI te bepalen blijft ruim binnen de gestelde veiligheidsnormen.

Bloed zal worden afgenomen via de intra-arteriele catheter die reeds aanwezig is bij intensive care patienten. Venapuncties zullen dus niet nodig zijn.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105AZ Amsterdam
Nederland

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105AZ Amsterdam
Nederland

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)

geïntubeerde en beademde patienten op de intensive care die voldoen aan de internationale consensus criteria voor ALI/ARDS.

Inclusiecriteria:

- Informed consent
- Leeftijd 18-80 jaar
- recent ontstaan van ALI/ARDS (nl <48 uur)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria

- Iedere acute bloeding
- Toegenomen bloedingsrisico:
- Thrombocyten $< 50 \times 10^9 / L$
- PT > 20 sec
- APTT > 60 sec
- Binnen 24 uur na grote operatie
- Bewezen of klinische verdenking op heparine geïnduceerde thrombocytopenie
- Hemorragische diathese
- Heparine Allergie
- Zwangerschap of borstvoeding

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Placebo

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-02-2007

Aantal proefpersonen: 26

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Ongefractioneerde Heparine

Generieke naam: Ongefractioneerde Heparine

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2006-006801-99-NL

NL15626.018.07