

Immuun protectieve anesthesie tijdens colon chirurgie ter bevordering van de lange termijn overleving

Gepubliceerd: 10-04-2017 Laatst bijgewerkt: 19-03-2025

Hoofddoel:1. Is er 24-uur postoperatief een verschil in immunologische reactie tussen conventionele en immuun beschermende anesthesie
Secundaire doelstellingen: Is er een verschil tussen patiënten met conventionele en immuun beschermende anesthesie...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46294

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Immuun protectieve anesthesie tijdens endoscopische colon chirurgie

Aandoening

- Immuunstoornissen NEG
- Maagdarmslimesneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

afweersysteem, narcose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Anesthesiologie

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anesthesie, immuun-respons, metastasering, oncologie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten:

immunologische response 24-uur postoperatief

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten

1. Is er 48-uur postoperatief een verschil in immunologische reactie tussen conventionele en immuun beschermende anesthesie
2. Postoperatieve complicaties volgens de Clavien Dindo classificatie
3. Postoperatieve VAS (Visual Analogue Scale) score
4. Verblijf in het ziekenhuis
5. Anesthesiologische variabelen

Tijdens anesthesie: bloeddruk, hartslag, ademhaling, concentratie koolstofdioxide, saturatie en BIS-waarden zal voorafgaand worden gedocumenteerd en elke 10 minuten daarna. De gegevens zullen prospectief worden verzameld.

Kenmerken van de patiënt: leeftijd, BMI, rookgewoonten, medische voorgeschiedenis, ASA classificatie, tumor kenmerken (histologie, stadium, TNM classificatie, lokalisatie).

Exploratoir eindpunt:

1. Oncologische overleving van darmkanker (follow-up van 5 jaar na de operatie)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De multimodale behandeling van patiënten met een coloncarcinoom is in de afgelopen decennia enorm verbeterd door een betere selectie van patiënten, de introductie van minimaal invasieve chirurgie en geoptimaliseerde (neo)adjuvante behandelingsstrategieën. Ondanks dat deze verbeteringen tot een verbeterde overleving op korte en lange termijn hebben geleid, ontwikkelt tot 40% van de patiënten met een stadium II of III ziekte recurrence of metastasering op afstand. Verdere verbeteringen in overleving kunnen mogelijk bereikt worden door een specifiek op het afweersysteem gerichte narcose waardoor het lichaam in staat blijft micro-metastasen te elimineren.

Het leeuwendeel van de huidige literatuur die de invloed van de anesthesie op patiënten onderzoekt, is gericht op korte termijn resultaten. Echter, invloeden van anesthesie op lange termijn moeten niet worden onderschat. Tijdens oncologische chirurgie is een adequate werking van het afweersysteem uiterst belangrijk om micro metastasen te elimineren. Het risico op micro metastasen is daarnaast enorm verhoogd door mechanische manipulatie van een tumor waardoor tumorcellen vrij kunnen komen in het vasculaire en lymfatische systeem. Perioperatieve circulerende tumorcellen zijn een onafhankelijke risicofactor voor de lange termijn uitkomst. De eerstelijns afweer tegen deze micro-metastasen wordt voornamelijk verzorgd door natural killer (NK) cellen, maar ook door cytotoxische T-cellen, mononucleaire cellen en dendritische cellen. Andere cytokinen die betrokken zijn bij tumor progressie en NK cel activatie zijn IL 2, IL 6 en INF-gamma. Uit verschillende onderzoek is gebleken dat anesthetica en analgetische middelen een positieve of negatieve invloed kunnen hebben op het afweersysteem en dientengevolge een rol spelen op de lange termijn uitkomst.

Epidurale analgesie is een van de mogelijke technieken die kan bijdragen aan een beschermde NK celactiviteit. Het verlaagd de neuro-endocriene reactie op stress en het verminderd opiaat behoefte. Perioperatieve stress veroorzaakt afgifte van pro- en anti-inflammatoire cytokines, die de cel-gemedieerde immuniteit en NK cel activiteit onderdrukken. De mate van chirurgisch trauma is evenredig met de stressrespons en met de introductie van endoscopische chirurgie significant afgenomen. Behalve een verlaging van de stressrespons, heeft epidurale analgesie ook als voordeel dat de opiaat behoefte drastisch afneemt. Er wordt gesuggereerd dat opiaten een immuun modulerend effect hebben,

resulteert in een verminderde werking van zowel de celgemedieerde als de humorale immuniteit. Opiaten stimuleren daarnaast angioneogenese, een essentieel proces in tumor ontwikkeling. Ook zijn er een aantal bijwerkingen van opiaten bekend, zoals een verminderde darmmotiliteit en postoperatieve misselijkheid en braken (PONV). Dexamethason is een glucocorticoïde dat gewoonlijk wordt gebruikt als profylaxe tegen PONV. Het effect van relatief lage dosis glucocorticoïden op het afweersysteem bij oncologie patiënten is niet geheel duidelijk, maar in een gerandomiseerd onderzoek werd dexamethason wel geassocieerd met een hoger percentage metastasen op afstand. Naast deze negatieve eigenschappen hebben opiaten ook een aantal positieve effecten. Voornamelijk bij patiënten met onvoldoende gecontroleerde pijn, verlaagd het de stressresponse.

Om de perioperatieve stress verder te verlagen en de intubatie te tolereren, kan dexmedetomidine (DEX) worden toegediend. DEX is een krachtige $\alpha 2$ -adrenerge agonist met pijnstillende, kalmerende en sympathicolytische eigenschappen en kan mogelijk gebruikt worden als adjuvans tijdens anesthesie als stress respons blocker. Uit verschillende onderzoeken is het gebruik van DEX geassocieerd met een verminderde afgifte van pro-inflammatoire cytokines, afname van cortisol spiegels, verminderd gebruik van opiaten en een afname van postoperatieve pijn scores.

Onderhoud van anesthesie is onderverdeeld in de totale intraveneuze anesthesie (TIVA) of damp anesthesie. Experimenteel onderzoek bij ratten heeft aangetoond dat het gebruik van oudere dampvormige anesthetica leidt tot een omgekeerde relatie met NK-cel activiteit. Sevofluraan, een veelgebruikt dampvormige anestheticum, bindt lymfocyt antigenen die hun werking kan verminderen. Propofol is de meest gebruikte TIVA en wordt geassocieerd met een significant verminderde productie van prostaglandine E2, hetgeen een gunstig effect heet op het afweersysteem. Bovendien wordt propofol niet geassocieerd met een onderdrukte NK-cel cytotoxiciteit en is onlangs in een grote retrospectieve studie geassocieerd met significant verbeterde lange termijn overleving. Andere intraveneuze anesthetica zoals ketamine of thiopental, worden geassocieerd met tumor metastase en moeten daarom bij oncologie patiënten worden vermeden.

Hoewel oncologische chirurgie tot de meest uitgevoerde operaties in de dagelijkse praktijk behoren, is er geen duidelijke richtlijn voor deze specifieke categorie patiënten. Dosering en anesthesietechnieken kunnen aanzienlijk verschillen tussen anesthesiologen onderling en per ziekenhuis. Anesthesie bij patiënten met een oncologische ziekte zou gericht moeten zijn op lange termijn overleving, zonder afbreuk te doen aan de veiligheid en het comfort van de patiënt in de perioperatieve fase. Wij hypothetiseren dat een speciaal ontworpen anesthesie strategie tijdens endoscopische colonchirurgie bij oncologische patiënten het afweersysteem beschermt en de lange termijn overleving verbetert.

Doel van het onderzoek

Hoofddoel:

1. Is er 24-uur postoperatief een verschil in immunologische reactie tussen conventionele en immuun beschermende anesthesie

Secundaire doelstellingen:

Is er een verschil tussen patiënten met conventionele en immuun beschermende anesthesie met betrekking tot:

1. Is er 48-uur postoperatief een verschil in immunologische reactie tussen conventionele en immuun beschermende anesthesie
2. Postoperatieve complicaties volgens de Clavien Dindo classificatie
3. Postoperatieve VAS (Visual Analogue Scale) score
4. Verblijf in het ziekenhuis
5. Anesthesiologische variabelen

Exploratoir eindpunt:

1. Oncologische overleving van darmkanker (follow-up van 5 jaar na de operatie)

Onderzoeksopzet

Studie opzet: multicenter randomized controlled trial (MRCT)

Duur: maximaal 4 jaar

Aantal patiënten 366

Setting: laparoscopische colon chirurgie

Patiënten zullen worden gerandomiseerd in twee groepen:

1. Conventionele anesthesie
2. Immune beschermende anesthesie

Escape medicatie

In het geval van ernstige postoperatieve pijn (Visual Analogue Scale (VAS) ≥ 4) en ondanks het gebruik van paracetamol en een bolus van lokale anesthetica (dosering volgens het oordeel van de anesthesist) via een correct geplaatste epidurale, wordt escape medicatie in de vorm van Dipidolor of Morfine toegediend (gescoord als: "falen van de behandeling"). Dosering van Dipidolor of Morfine naar het oordeel van de anesthesist of volgens de plaatselijke protocollen.

Immunologische parameter concentraties worden gemeten met FACS en ELISA en worden voor de operatie (T0), 24 uur (+/- 4 uur) na de operatie (T1) en 48 uur (+/- 4 uur) na de operatie (T2) afgenomen.

Na 10 patiënten (5 met de conventionele anesthesie en 5 met Immune beschermende anesthesie) vind een interim analyse plaats

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen worden gerandomiseerd in twee groepen: 1. Conventionele anesthesie: - Preoperatief Paracetamol - Intraveneuze analgesie met opiaten en postoperatieve pijnbestrijding met Dipidolor of morfine volgens de lokale protocollen. - Anesthesie alleen met Sevofluraan; dosering volgens de bispectrale index schaal (BIS) met streefwaarden tussen 40 en 60. - Ketamine, Clonidine en Dexamethason naar het oordeel van de anesthesist. - Geen Dexmedetomidine, epidurale analgesie, intraveneuze lidocaïne of COX-2-remmer. 2. Immune beschermende anesthesie: - Preoperatief Paracetamol en Midazolam (dosering volgens de anesthesist) - Analgesie perioperatief: epiduraal (alleen met lokale pijnbestrijding), paracetamol, dexmedetomidine (tussen 0,2 en 1,0 ug/kg/uur zonder bolus) starten voor plaatsen van de epiduraal - Analgesie postoperatief: epidurale analgesie volgens de lokale protocollen (alleen met lokale pijnbestrijding) en Paracetamol - Anesthesie alleen met Propofol; dosering volgens de bispectrale index schaal (BIS) met streefwaarden tussen 40 en 60. - Zonder peri- of postoperatief gebruik van opiaten, Ketamine, Clonidine of Dexamethason - Hypotensie bij voorkeur behandelen met fenylefrine

Inschatting van belasting en risico

Door het toepassen van dit speciaal ontworpen anesthesie beleid verwachten we een gunstig effect op de concentratie en activiteit van NK cellen en een vermindering van stress-gerelateerde cytokines (lymfocyten en IL 6 concentraties). Een intact immuunsysteem kan mogelijk gerelateerd worden aan een verbeterde lange termijn overleving.

Op basis van gegevens uit de literatuur en onze eigen ervaring in het UMCG, verwachten we dat de toepassing van de interventionele anesthesie veilig en comfortabel is. Alle genoemde medicijnen en technieken worden vaak gebruikt en toegepast, alleen voor Dexmedetomidine geldt dit in mindere mate.

Dexmedetomidine ($\alpha 2$ -adrenerge agonist) is in Nederland geregistreerd voor gebruik op de Intensive Care Unit (ICU) als sedatie middel. Dexmedetomidine kan effecten hebben op de hemodynamische respons (hypotensie en/of brady-aritmie). Onder hemodynamische monitoring (standaard tijdens een OK), wordt Dexmedetomidine beschouwd als een veilig geneesmiddel met vergelijkbare werkingsmechanisme als Clonidine, een veelgebruikte $\alpha 2$ -adrenerge agonist.

Ondanks dat epidurale analgesie tijdens endoscopische chirurgie behoort tot de standaard zorg in sommige centra, zullen patiënten die worden ingedeeld in de interventiegroep altijd een epiduraal krijgen. Deze techniek kan gepaard gaan met vaker voorkomende effecten/complicaties (zoals verlaagde bloeddruk, verlies van controle over de blaas, jeukende huid) en minder voorkomende effecten/complicaties (ernstige hoofdpijn, infectie, epiduraal hematoom, schade aan de zenuwen). Het risico op deze effecten/complicaties zijn niet anders dan

bij andere patient categorieën, daarnaast wordt epidurale analgesie dagelijks uitgevoerd. Onvoorziene complicaties of onvoldoende pijnverlichting bij gebruik van het interventionele anesthesie beleid zal duidelijk worden tijdens het onderzoek.

Hematologische testen worden uitgevoerd op een frequente basis waarbij lasten en risico's zijn te verwaarlozen. Frequentie vena puncties gaan gepaard met een zeer **beperkt risico's en worden meestal goed verdragen. Daarnaast zal bloedafname zoveel mogelijk gecombineerd worden met andere afnames.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Hanzeplein 1 Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Hanzeplein 1 Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
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)

- Alle patiënten die door de anesthesioloog zijn goedgekeurd voor het ondergaan van een electieve laparoscopische verwijdering van een coloncarcinoom.
- ouder dan 18 jaar met een ondertekend toestemmingsformulier

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- neoadjuvante chemo en/of radiotherapie
- perioperatieve conversie naar een open chirurgische benadering
- onvoldoende pijnstilling in de interventie groep (VAS $\geq$ 4)
- absolute contra-indicaties voor een van de medicijnen uit de interventie groep
- gelijktijdige metastase (stage IV/M1 patiënten)
- patiënten die mentaal niet in staat zijn of incapabel zijn om toestemming te geven.
- patiënten die chronisch opiaten gebruiken

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-06-2017
Aantal proefpersonen:	366
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	dexdor
Generieke naam:	dexmedetomidine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 23133
Bron: Nationaal Trial Register
Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2017-000867-34-NL
CCMO	NL58206.056.17

Register

OMON

ID

NL-OMON23133