

Effecten van leverchirurgie op leverfunctie en leverschade

Gepubliceerd: 14-05-2007 Laatste bijgewerkt: 20-05-2024

1 Primaire doel: Het onderzoeken van de effecten van 15* lever ischemie versus 30* lever ischemie op lever schade en lever functie. Het onderzoeken van het effect van levermanipulatie tijdens het mobiliseren van de rechter leverhelft. Dit model kan in...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON30540

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Lever chirurgie

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Lever en galwegen therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

darmkanker, uitzaaiingen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ischemie reperfusie, lever chirurgie, lever functie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Als primair eindpunt zullen we kijken naar de plasmaspiegels van nieuwe markers van levercelschade zoals ophthalmaat en Liver - Fatty Acid Binding Protein (L-FABP), maar ook naar meer traditionele markers zoals ASAT, ALAT.

Wij zullen de plasma levels van alanin aminotransferase (ALAT) en aspartate aminotransferase (ASAT) vergelijken tussen de drie groepen. ASAT en ALAT zal in deze studie als gouden standaard gebruikt worden en de reden hiervoor is dat ASAT en ALAT vaak in studies worden gebruikt en geaccepteerd zijn als parameters van levercelschade. Echter ALAT en ASAT plasma levels geven slechts een relatief onnauwkeurige schatting van levercelschade omdat ze geleidelijk en traag afgegeven worden door beschadigde cellen waarna ze vervolgens voor lange tijd in de circulatie blijven. Esaki (5) et al heeft geconcludeerd dat er geen klinisch relevant verschil was in de bilirubine ratio en ASAT/ ALAT levels op de tweede postoperatieve dag tussen de twee groepen patiënten die een periode van 15* of 30* minuten lever ischemie ondergingen. Het doel van onze studie is om de effecten te onderzoeken van een 15* lever ischemie versus 30* lever ischemie waarbij we gebruik maken van nieuwe markers van levercelschade en leverfunctie die nauwkeuriger zijn. Voorbeelden van deze markers zijn L-FABP en ophthalmaat.

L-FABP plasma levels zijn zich momenteel aan het ontwikkelen tot meer

sensitieve and specifieke plasma markers voor hepatische celschade. L-FABP*s zijn kleine cytolische eiwitten die na lekkage uit beschadigde cellen een korte plasma halwaardetijd hebben. Het L-FABP plasma level is een goede levercelschade marker omdat het een leverspecificiteit heeft en omdat het moleculaire gewicht laag is zodat het in een vroeg stadium en in significante hoeveelheden afgeven kan worden door beschadigde levercellen.

Tijdens leverchirurgie (resectie, levertransplantatie) wordt de lever blootgesteld aan oxidatieve stress met name tijdens de fase waarin de vena portae en de vena hepatica worden afgeklemd. Ischemie wordt gekarakteriseerd door een ATP-depletie en door necrotische celdood. Door reperfusie wordt een multifactorieel proces in gang gezet dat leidt tot apoptotische celdood die de celschade die in gang gezet is door ischemie verergerd. Een belangrijke factor in dit proces is formatie van grote hoeveelheden van reactive oxygen species (ROS) onmiddellijk na reperfusie. Deze zogenaamde *oxidative burst* kan een per-oxidatie van membraan fosfolipiden en intracellulaire eiwitten induceren, die een cascade kunnen triggeren die kan leiden tot caspase activatie in de cel en dus apoptotische cel dood.

Oxidatieve celschade kan gelimiteerd worden door een van de meest belangrijke anti-oxidante die het lichaam heeft namelijk glutathione. Glutathione (GSH γ -glutamyl-cysteinyl-glycine) is een tripeptide, die gesynthetiseerd wordt uit glutamaat, glycine en cysteine. GSH bevat een sulfhydryl groep die het ROS kan verminderen door middel van oxidatie tot glutathione disulfide (GSSG).

Informatie over de glutathione synthese ratio en capaciteit in de perioperatieve fase is zeer belangrijk om de patiënt tegen ischemie reperfusie

schade (die ook kan ontstaan tijdens bijvoorbeeld aortachirurgie) te wapenen.

In vivo metingen van glutathione synthese in de mens zijn complex en pogingen waarbij gebruik is gemaakt van stabiele isotopen om dit te verhelderen heeft geleidt tot data die moeilijk te interpreteren en moeilijk te reproduceren zijn. Recent is er in de literatuur gesuggereerd dat weefsel en plasma ophthalmaat een *alternative read-out* voor de hepatische glutathione synthese kan zijn. Ophthalmaat is een analoog van GSH en heeft dezelfde pathway of synthesis als GSH. Echter wanneer de GSH levels verlaagd worden tijdens situaties van hogere oxidatieve stress, die ontstaan omdat er een persistente oxidative load is die leidt tot een acceleratie van hepatische depletie die niet geëvenaard wordt door gelijke toename van GSH synthese, zal het ophthalmaat level juist stijgen (reciproke *read out* zie figuur 2. Ophthalmaat is geen antioxidant, kan niet conjugeren met vrije radicalen en zal naar de circulatie gaan.

Recent toonden Soga et al (8) aan dat in muizen met paracetamol-geïnduceerde hepatotoxiciteit activatie van de ophthalmaat biosynthese route optreedt.

Ophthalmaat wordt gesynthetiseerd in dezelfde enzymatische pathway, waarbij eerst 2-aminobutyrataat aan glutamaat gekoppeld wordt, gekatalyseerd door GCS, waarna aan dit dipeptide glycine gekoppeld wordt via GS. Glutathione en ophthalmaat verschillen dus alleen door de 2-aminobutyrataat die cysteine vervangt. GCS wordt normaal geremd door feedback inhibitie door glutathion. In een situatie van ischemie (of bijvoorbeeld paracetamoltoxiciteit) wordt alle glutathion verbruikt, de feedback inhibitie valt weg en aangezien nu ook alle cysteine verbruikt is door oxidatie, gaat de alternatieve route ongeremd lopen,

waarbij via dezelfde pathway ophthalmaat in excess gemaakt wordt. Er treedt een stijging van het ophthalmaat op die hoger is naarmate de glutathion daling sterker is zie figuur 2.

De focus van deze studie zal zijn om de effect van verschillende ischemie tijden op het ophthalmaat plasma level in beeld te brengen. Door de ophthalmaat concentratie in het hepatische serum meerdere keren in de groepen te meten zijn we in staat om het level van GSH depletie te bepalen en dus de oxidatieve stress te bepalen. Hierdoor kunnen we vervolgens een accurate schatting maken van eventuele verschillen in levercelschade en functie.

Secundaire uitkomstmaten

Concentraties van verschillende inflammatoire en intestinale schade markers worden gemeten in het bloed.

Inflammatoire markers

- Soluble TNF-receptor (n75/ n55)
- IL-6
- IL-8
- Interferon- γ
- MPO
- IL-10

Intestinale schade markers:

- Intestinal Fatty Acid Binding Protein (I-FABP)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dikke darmkanker (colorectaal carcinoom) is de op een na vaakst voorkomende kanker (maligniteit) in Europa. Ongeveer 50% van de patiënten met een colorectaal carcinoom ontwikkelen op enig tijdstip gedurende hun ziekte uitzaaiingen naar de lever (levermetastasen). Voor deze patiënten is een operatie, waarbij het deel van de lever dat de uitzaaiingen bevat weggenomen wordt (leverresectie), de enige hoop op genezing. Patiënten die een leverresectie ondergaan kunnen postoperatieve complicaties ontwikkelen door intra-operatief bloedverlies (1, 2).

Om het bloedverlies tijdens de transectie zoveel mogelijk te beperken kan een Pringle manoeuvre worden uitgevoerd. Dit houdt in dat vena portae en arterie hepatica tijdelijk worden afgeklemd zodat hepatische inflow wordt verminderd (3). Het voordeel van deze manoeuvre is dat men kan opereren in een *bloedvrije* lever. Op deze manier zou het intra-operatief bloedverlies en vervolgens het risico op complicaties kunnen afnemen.

Om ischemische schade te vermijden wordt de bloedtoevoer naar de lever iedere 15 minuten hersteld gedurende 5 minuten. Echter de transectie van de lever duurt doorgaans langer dan 15 minuten, hierdoor zijn er meerdere cyclussen van 15 minuten ischemie en 5 minuten reperfusie nodig. Een cumulatieve hepatische ischemie in een gezonde lever van 325 minuten mag als veilig worden beschouwd (4). Helaas is er tijdens iedere reperfusie fase nog steeds kans op een bloeding dat een significante prognostische indicator kan zijn voor postoperatieve complicaties. Een mogelijke oplossing voor dit probleem is uitbreiding van de aaneengesloten duur van de ischemie van 15 naar 30 minuten. Er zullen dan minder perioden van ischemie en reperfusie nodig zijn terwijl de veilige grens van cumulatieve hepatische ischemie tijd niet wordt overschreden. Omdat er minder perioden van reperfusie zullen zijn zal het cumulatieve bloedverlies waarschijnlijk gereduceerd worden. Recente literatuurbedata laten zien dat een routine toepassing van een verlengde periode van 30 minuten leverischemie ook de operatie tijd en zelfs de cumulatieve ischemische tijd kan reduceren omdat de transectie effectiever uitgevoerd kan worden. Een kortere operatieduur zullen de risico's op een postoperatieve infectie verminderen. Momenteel is het echter nog onduidelijk of een periode van 30 minuten leverischemie meer ischemische schade aan het functionele parenchym van het residuale leverweefsel zal veroorzaken dan een periode van 15 minuten ischemie. Recente literatuur data laten zien dat een periode van 30 minuten leverischemie kan worden doorstaan zonder dat er klinisch relevante effecten op de leverfunctie van het residuale leverweefsel zijn (5). Soortgelijke observaties hebben wij ook gedaan in de praktijk als noodgedwongen een langere periode van

ischemie moest worden toegepast. Echter in deze studie zijn er relatief onnauwkeurige parameters voor leverfunctie gebruikt. Het doel van deze studie is om de effecten van 15* lever ischemie versus 30* lever ischemie te onderzoeken waarbij we gebruik maken van markers van leverfunctie en levercelschade die nauwkeuriger zijn

Doel van het onderzoek

1 Primaire doel:

Het onderzoeken van de effecten van 15* lever ischemie versus 30* lever ischemie op lever schade en lever functie.

Het onderzoeken van het effect van levermanipulatie tijdens het mobiliseren van de rechter leverhelft. Dit model kan in de toekomst gebruikt worden als standaard model voor levertrauma.

Identificatie van markers voor inflammatie en weefselschade.

2 Secundaire doel:

Het onderzoeken van mechanismen die leiden tot cel schade, leverdisfunctie en cellulaire beschermingsmechanismen geduren ischemie van de lever in de mens.

Onderzoeksopzet

Groepen

Het zal bij ongeveer 50% van alle patiënten noodzakelijk zijn om een Pringle manoeuvre te gebruiken. Deze noodzaak wordt pas duidelijk tijdens de operatie. In dat geval zal gerandomiseerd worden tussen een ischemie periode van 15 (groep A) of 30 minuten (groep B) aaneengesloten wordt toegepast. Bij de helft van alle patiënten die leverchirurgie ondergaan zal een Pringle manoeuvre niet nodig zijn. Bij deze groep zal de focus van het onderzoek zijn om een verband te leggen tussen het levervolume dat overblijft na de operatie en de postoperatieve leverfunctie (groep C). Voor een schematische presentatie van het tijdschema in elke groep zie figuur 1.

Bij alle patiënten (groep A, B en C) zullen arteriële, portale en hepatisch veneuze bloed samples en leverbiopten genomen volgens het onderstaande schema. Er worden bloedmonsters afgenomen uit de arteriële lijn (routinematig geplaatst door de anesthesist) en uit de levervene, poortader en niervene door middel van directe punctie. Door concentratieverschillen te meten tussen de arterie, de poortader en de levervene kan de opname en afgifte van stoffen (eiwitten, cytokinen, etc.) door de lever worden gekwantificeerd. Concentratieverschillen tussen de niervene en de arterie zijn nodig om het niermetabolisme te bestuderen. Het niermetabolisme is belangrijk om te meten omdat de nier in staat is om belangrijke leverfuncties te compenseren op het moment dat de lever faalt, bijvoorbeeld de klaring van ammoniak en ureum. (1, 6)

Om de effecten van 15* lever ischemie versus 30* lever ischemie te onderzoeken zullen markers van levercel schade en leverfunctie gemeten en vergeleken worden tussen groep A en B. In groep C zal de bloedstroom door de lever worden gemeten door middel van een indocyanine groen infusie. Met behulp van een speciaal ontwikkelde computer methode (7) zal het levervolume in patiënten voor studie C worden gemeten. Verder worden er leverbiopten genomen uit het deel van de lever dat verwijderd gaat worden. Deze methode is eerder gebruikt in MEC 02-045 alsmede in MEC 03-032 zonder dat er problemen zijn ontstaan voor zowel de chirurgische procedure als de patiënt.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn geen additionele risico's bovenop de normale risico's verbonden aan het ondergaan van leverchirurgie. Mogelijk leidt het uitbreiden van de aaneengesloten tijdsduur van ischemie van 15 naar 30 minuten tot meer leverschade. Maar in de literatuur vinden we aanwijzingen dat dit niet klinisch relevant is (5). Dit strookt met eigen observaties als de bloedtoevoer door de situatie gedwongen langer dan 15 minuten wordt onderbroken. De kans dat leverbiopten tijdens de chirurgie een bloeding zal veroorzaken is heel erg klein omdat de biopten uit het deel van de lever worden genomen dat wordt verwijderd. De hoeveelheid bloedverlies ten gevolge van biopten of het aanprikken van de levervene, portalevene of niervene is heel erg klein in vergelijking met de hoeveelheid bloedverlies ten gevolge van een leverresectie ($\pm 0.5-3$ liter). Deze methoden zijn al eerder gebruikt zonder dat er problemen waren voor de chirurgische procedure of patient (MEC 02-045 and MEC 03-032) en zijn gepubliceerd in peer reviewed journals (9, 10).

Contactpersonen

Publiek

Academisch Ziekenhuis Maastricht

Postbus 616
6200 MD
Nederland

Wetenschappelijk

Academisch Ziekenhuis Maastricht

Postbus 616
6200 MD
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)

Patienten met resectabele levertumoren (vooral colorectale metastase) die een leverresectie ondergaan aan het Academisch Ziekenhuis in Maastricht. Patienten moeten ouder zijn dan 18 jaar en jonger dan 75 jaar.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Parenchymale lever ziekten, inflammatoire leverziekten, aangeboren afwijkingen van metabolisme (lever enzyme deficienties), steroid hormoon therapie, n-acetyl cystein therapie

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Enkelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 28-09-2007
Aantal proefpersonen: 30
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-05-2007
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-12-2007
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	NL13089.068.06