

Renale protectie tegen ischemie-reperfusie schade na transplantatie

Gepubliceerd: 09-11-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

De interventie in deze studie is 'remote ischaemic preconditioning' (RIPC). RIPC is een beschermde reflex, die wordt geïnduceerd door intermitterend de bloedtoevoer naar de arm te onderbreken gedurende een totale periode van 40 minuten. In...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON32835

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

REPAIR

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Ischemie-reperfusie schade

Aandoening

Niertransplantatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: University College London

Overige ondersteuning: NIHR en MRC

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ischemie, Nier, Preconditionering, Transplantatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Nierfunctie 12 maanden na transplantatie (GFR gemeten met behulp van iohexol klaring).

Secundaire uitkomstmaten

1. Tijdsduur waarin serum creatinine daalt tot minstens 50% van de uitgangswaarde
2. Geschatte GFR (eGFR m.b.v. de MDRD formule) 6 en 12 maanden na transplantatie
3. Leucocyten, CRP en plasma IL6, interferon gamma en TNF alpha pre- en 1-5 dagen postoperatief (donor & ontvanger)
4. RIPC-geïnduceerde verschillen eiwit expressie in nierweefsel [analyse in biopsie a; protein kinase C (epsilon isoform; activated/membrane-bound fraction), superoxide dismutase (MnSOD), cyclo-oxygenase 2 (COX-2), inducible nitric oxide synthase (iNOS), heat shock proteins (HSP) 27/72, reperfusion injury salvage kinases (PI3K-Akt and MEK1/2-ERK)]
5. Tubulointerstitial fibrose (nierschors) pre-implantatie en na 6 maanden (Sirius red staining in biopsie materiaal)
6. Incidentie van delayed graft function (serum creatinine stijgt, stabiel of daalt minder dan 10% spontaan per dag gedurende drie opeenvolgende dagen na transplantatie)
7. T cel activatie, cytokine synthese en proliferatie in reactie op donor cellen

8. Incidentie van acute rejection gedurende de eerste 12 maanden na transplantatie
9. Serum creatinine en eGFR 2-5 years na transplantatie
10. Patient en graft survival 6 en 12 maanden, en jaarlijks tot 5 jaar na transplantatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het verschil tussen vraag en aanbod voor orgaantransplantatie stijgt onveranderd in Nederland, de ons omringende landen en wereldwijd. Tussen 1998 and 2008 is het aantal jaarlijks totaal uit te voeren niertransplantaties niet noemenswaardig veranderd, ondanks het gegeven dat inmiddels 50% van de operaties alleen mogelijk is dankzij donatie bij leven. Patienten op de wachtlijst ervaren een significant mindere kwaliteit van leven en hebben een belangrijk kortere levensverwachting, en daarnaast zijn er hoge kosten gemoeid met nierfunctie vervangende therapie middels chronische dialyse. Nieuwe benaderingen, die de functie en daarmee levensduur van een getransplanteerd orgaan optimaliseren, zijn derhalve van groot belang om iedere patient extra jaren winst na transplantatie te kunnen bieden.

Een belangrijke factor die de nierfunctie na transplantatie beïnvloedt is schade ten gevolge van het tijdelijk onderbreken van de bloedtoevoer bij orgaan uitname (ischemie) en het in tweede instantie weer herstellen van de toevoer na implantatie (reperfusie), de zgn. ischemie-reperfusie (I/R) schade. De mate van I/R schade is niet alleen bepalend voor de snelheid en mate van nierfunctie herstel postoperatief, maar beïnvloed tevens de lange termijn uitkomst van nier (of orgaan) transplantatie.

Deze klinische trial onderzoekt of 'remote ischemic preconditioning' (RIPC), een interventie waarvan is aangetoond dat het I/R schade bij de mens kan beperken, een gunstig effect heeft op de nierfunctie na transplantatie met een levende donornier.

Meer dan 30 RIPC studies in proefdieren hebben aangetoond dat na kortdurend onderbreken van de bloedtoevoer naar een orgaan een beschermende reflex wordt gestimuleerd. Dit fenomeen van RIPC maakt meerdere en verschillende organen (inclusief hart, long, lever, huid en skeletspier) beter resistent tegen de gevolgen van een lage bloedtoevoer. De huidige onderzoeksgroep heeft deze bevindingen in dierexperimentele studie bevestigd en in de mens aangetoond dat kortdurend onderbreken van de bloedtoevoer naar een extremiteit experimentele I/R schade beperkt in gezonde vrijwilligers en patienten. Drie klinische trials

van beperkte omvang hebben aangetoond, dat RIPC het hart beschermt na open hart chirurgie in kinderen en volwassenen, en de nieren in patienten die een abdominale ingreep ondergingen. Een recent afgeronde pilot studie liet zien dat RIPC de getransplanteerde nier beschermt bij niertransplantatie in kinderen met een levende donor. Focus van de huidige klinische trial is de observaties te bevestigen in een prospectieve, gerandomiseerde studie in de context van niertransplantatie met een levende donor en de klinische relevantie van de beschermende effecten van RIPC te toetsen.

Doel van het onderzoek

De interventie in deze studie is 'remote ischaemic preconditioning' (RIPC). RIPC is een beschermde reflex, die wordt geïnduceerd door intermitterend de bloedtoevoer naar de arm te onderbreken gedurende een totale periode van 40 minuten. In een eerdere (kleine) pilot studie hebben wij vastgesteld dat deze procedure schade aan de nier reduceert. De huidige prospectieve gerandomiseerde klinische trial is opgezet om de klinische winst en het mechanisme in detail te onderzoeken.

Primair doel:

Onderzoeken of RIPC resulteert in betere nierfunctie (GFR middel iohexol klaring) 12 maanden na transplantatie

Secondaire doel(en):

Het effect onderzoeken op

1. Snelheid van dalen creatinine gedurende de eerste 72 uur na transplantatie
2. Inflammatoire respons op chirurgie gedurende de eerste 5 postoperatieve dagen
3. Eiwit expressie in nierweefsel m.b.v. (immuno)histochemistry
4. Eiwit activatie en expressie in renale bloedvaten m.b.v. immunoblotting
5. Interstitiele fibrose in protocollaire nierbiopten 6 maanden na transplantatie
6. T-cel alloreactiviteit gedurende de eerste 18 maanden na transplantatie
7. Patient en orgaan overleving jaarlijks tot 5 jaar na transplantatie

Onderzoeksopzet

Dubbel*blind, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie

Klinische trial met als doel de invloed van RIPC te onderzoeken op nierfunctie 12 maanden na transplantatie

(primair eindpunt). Patient (en hun donoren) worden gepaard in een van de vier volgende groepen gerandomiseerd:

1. sham RIPC als controle groep
2. vroege RIPC
3. late late RIPC
4. Duale RIPC (vroege en late fase RIPC)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten (donoren en ontvangers) worden gerandomiseerd in een van de vier groepen: controle (sham RIPC), vroege RIPC, late RIPC en dubbele RIPC. De actieve interventie bestaat uit het 4 keer, gedurende 5 minuten, opblazen van een bloeddrukmeter manchet om de bovenarm tot 40 mmHg boven de systolische bloeddruk. De perioden met inflatie worden afgewisseld door periodes van 5 minuten met een leeggelopen manchet. Voor late fase RIPC, vindt de interventie plaats ten minste 24 uur voor de operatie. Placebo interventie (sham RIPC) bestaat uit het 4 keer, gedurende 5 minuten, opblazen van een bloeddrukmeter manchet om de bovenarm tot 40 mmHg.

Inschatting van belasting en risico

1. De standard procedures en protocollen voor niertransplantatie met een levende donor in ieder transplantatie centrum worden gevolgd, inclusief selectie, pre-operatieve zorg, anesthesie, chirurgische techniek, post-operatieve zorg en klinische/poliklinische controles.
2. De belangrijkste extra procedure is RIPC. Dit is een goedaardige procedure die bestaat uit het 4 keer, gedurende 5 minuten, opblazen van een bloeddrukmeter manchet om de bovenarm tot 40 mmHg boven de systolische bloeddruk. De periodes met inflatie worden afgewisseld door periodes van 5 minuten met een leeggelopen manchet. Gedurende de inflatie wordt de bloedtoevoer naar de arm 5 minuten onderbroken. Dit is niet schadelijk, maar kan een oncomfortabele gevoelsensatie geven. Een gedeelte van de onderzoekspopulatie zal de RIPC procedure tweemaal ondergaan, de eerste keer minstens 24 uur voor de ingreep en de tweede direct pre-operatief. De placebo groep zal zgn. sham inflatie van de manchet ondergaan, bestaande uit het 4 keer, gedurende 5 minuten, opblazen van een bloeddruk meter manchet om de bovenarm tot 40 mmHg, ruimschoots onder de systolische bloeddruk, waardoor de bloedtoevoer niet wordt onderbroken.
3. Deelnemers zullen bloed- en urine samples ondergaan in eerste 5 dagen na transplantatie. Dagelijks venapunctie en collectie van urine is standaard na transplantatie. Het betreft voornamelijk routine klinische zorg en een deel is voor het beschreven onderzoek.
4. Het belangrijkste ongemak betreft derhalve een eventuele onaangename gevoelssensatie tijdens cuff-inflatie. Het staat patienten te allen tijde vrij om zich uit de studie terug te trekken indien zij dit ongemak niet verdragen.
5. Tissue samples that are surplus to requirements will be collected for analyses. We will ask that these be gifted for research purposes.
6. Informed consent zal worden verkregen van alle te includeren patienten en donoren.
7. The study will be randomised, placebo*controlled and double blind teneinde bias waar mogelijk te vermijden of beperken.
8. Er is geen sprake van commerciële belangen (conflicts of interest). De studie wordt ondersteund door een subsidie van de NIHR en de MRC.

Contactpersonen

Publiek

University College London

Gowerstreet
London WC1
GB

Wetenschappelijk

University College London

Gowerstreet
London WC1
GB

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)

1. Patienten die een niertransplantatie met levende donor ondergaan
2. Patienten 18 jaar of ouder

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

1. Patienten met een HLA-identieke nier donor
2. Patientem, die ATP-sensitieve Kalium kanaal regulerende geneesmiddelen gebruiken
3. Patienten op ciclosporine
4. Patienten die een re-transplantatie ondergaan
5. Patienten met een bekende jodium overgevoeligheid (die geen iohexol klaring studies kunnen ondergaan)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-12-2009
Aantal proefpersonen:	100
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2013

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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
ISRCTN	ISRCTN30083294
CCMO	NL29832.058.09