

# Volatile Anesthetic Protection Of Renal transplants 1

Gepubliceerd: 02-12-2009 Laatst bijgewerkt: 04-05-2024

Het doel van deze studie is om te onderzoeken of er een verschil is in het nierbeschermende effect tegen ischemie- en reperfusieschade van twee representatieve anesthesiologische technieken in levende donor niertransplantatie. Eén groep (donor en...

|                             |                                                  |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                  |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                  |
| <b>Type aandoening</b>      | Overige aandoening                               |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON38182

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

VAPOR-1-studie

### Aandoening

- Overige aandoening

### Synoniemen aandoening

levende donor nier transplantatie

### Aandoening

niertransplantatie

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Universitair Medisch Centrum Groningen

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** anesthetica, nier, transplantatie, volatiele

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel van deze studie is te onderzoeken of er een verschil is in renaal beschermende eigenschappen tegen ischemie en reperfusieschade tussen drie reguliere anesthesiologische regimes

Groep 1: donor en ontvanger krijgen een combinatie van het volatief anestheticum sevofluraan en intraveneus opiod remifentanil/sufentanil

Groep 2: donor en ontvanger krijgen een totaal intraveneuze anesthesie met het anestheticum propofol en opiod remifenatnil/sufentanil

Groep 3: donor krijgt een totaal intraveneuze anesthesie met het anestheticum propofol en opiod remifenatnil/sufentanil, ontvanger krijgt een combinatie van het volatief anestheticum sevofluraan en intraveneus opiod remifentanil/sufentanil

De primaire uitkomst maat zal bestaan uit een set van drie nierschade markers:

- 1) KIM-1: Kidney Injury Molecule-1: een scavenger receptor op de renale epitheel cellen die de normale tubulus cel veranderd in een fagocyt. De aanwezigheid van het ectodomijn in de urine is zeer specifiek voor nierschade.
- 2) NAG: N-acetyl-glucosaminidase: lysosomal enzyme in proximal tubulaire epitheliale cellen, komt vrij bij nierschade
- 3) H-FABP: Heart-fatty-acid-binding-protein. Marker voor schade van de distale

tubulus.

## **Secundaire uitkomstmaten**

- kidney biopsie analyse
- assays van inflammatoire markers: TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TGF- $\beta$ , iNOS, MCP-1, TLR4, C3, C5AR
- NF- $\kappa$ B translocatie, MAP-kinases
- protective heat shock proteins als HO-1, HSP70
- leucocyte infiltratie, complement activatie
- endothelial adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, E-selectin, vWF, C3, C5AR
- expressie van angiopoietine 1 en 2
- caspase 3
- BCL-2/BAX ratio
- korte termijn transplantaat functie als area-under-the-curve (AUC) creatinine clearance van de getransplanteerde nier de eerste zeven dagen na transplantatie
- plasma creatinine spiegels
- proportionele verandering in plasma creatinine spiegel (% vergeleken met pre transplantatie)
- GFR en creatinine clearance
- nood aan postoperatieve diuretica
- delayed graft function (nood voor dialysis < 1 week na transplantatie)
- postoperative complicaties (alle)
- graft rejectie

-duur ziekenhuisopname

-1-jaar graft overleving.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

In Nederland is er, zoals in de meeste andere landen, sprake van een toenemend tekort aan passende donororganen voor niertransplantatie (NTX). Het is dus vanzelfsprekend dat elke getransplanteerde nier optimaal wordt behandeld teneinde de best mogelijke functie te behouden.

Tijdens het proces van niertransplantatie en orgaantransplantatie in het algemeen, zijn er echter verscheidene schadelijke processen die de getransplanteerde nier kunnen beschadigen. Het donororgaan wordt per definitie bloedgesteld aan een periode van ischemie. Deze periode duurt totdat de nier wordt aangesloten op de circulatie van de ontvanger. Dit proces resulteert in een cascade van schadelijke processen, ischemie en reperfusie (IR) schade genoemd. Bovendien zijn er in postmortale donoren additionele schade processen welke optreden voor het verwijderen van de donororganen. De inflammatoire respons op hersendood (in het geval van heart beating donoren, HB) en de variabele ischemie en hypoxie perioden (in het geval van non heart beating donoren, NHB) resulteren in verdere beschadiging van de graft en verminderen daarmee ook significant de overlevingskans van de getransplanteerde nier(1).

Diverse medicamenten kunnen worden gebruikt voor de narcose van donoren en ontvangers van organen. Het is mogelijk dat sommige van deze anesthetica enkele van de schadelijke processen zoals hierboven beschreven kunnen moduleren.

Onze groep probeert te bepalen welke anesthetica optimaal zijn voor het gebruik bij transplantatie met als doel de schade van ischaemie en reperfusie te beperken en daarmee de posttransplantatie nierfunctie en transplantaat overleving te verbeteren.

De systemische veranderingen die optreden in post mortale donoren zijn zeer complex en moeilijk geïsoleerd te bestuderen. Daarom zouden wij als eerste stap de invloed van twee reguliere anesthesiologische protocollen op IR schade in de levende donor nier transplantatie (LDNtx) willen bestuderen. Tijdens deze procedure wordt een nier verwijderd bij een gezonde vrijwilliger om vervolgens getransplanteerd te worden bij een ontvanger. We hebben gekozen voor LDNtx in verband met het unieke karakter van deze ingreep. Het is een gestandaardiseerde, gecontroleerde ingreep met reproduceerbare koude en warme ischemie tijden. Verder is er de mogelijkheid de donor en acceptor beide te preconditioneren met dezelfde anesthetica en zijn de ernstige systemische veranderingen gezien bij hersendode en hartdode donoren afwezig.

Echter het percentage van delayed graft function, gedefinieerd als de behoefte tot dialyse na transplantatie, is zeer laag (< 2%) in vergelijking met niertransplantatie van een hersendode donor (15%) en non heart beating donor (40 - 80%) vanwege de beperkte ischaemie- en reperfusieschade in LDNtx. In LDNtx is de donorprocedure optimaal met een zeer korte warme en beperkte koude ischaemieperiode, tevens is er geen inflammatoire respons veroorzaakt door hersendood of asystolie.

We beschouwen deze studie daarom als een proof of principle studie, waarbij onze hoofddoelen zijn om op moleculair en cellulair niveau de mogelijk gunstige effecten van volatiele anesthetica en zogenaamde anesthesiologische preconditionering aan te tonen in plaats van de reductie van delayed graft function.

Het doel van deze studie is daarom om te onderzoeken of er een verschil is in het nierbeschermende effect tegen ischaemie- en reperfusieschade van twee representatieve anesthesiologische technieken in levende donor niertransplantatie.

Eén groep (donor en ontvanger) zal een combinatie van het volatiele anestheticum Sevofluraan met intraveneus opioïd Remifentanil/sufentanil ontvangen en de andere groep zal een totale intraveneuze anesthesie techniek krijgen (TIVA) met Propofol en Remifentanil/sufentanil.

De huidige literatuur suggereert dat Sevofluraan meer ischemie en reperfusieschade kan verminderen in vergelijking met propofol. Indien onze gegevens bevestigen dat er een significant renaal protectief effect is van Sevofluraan ten opzichte van Propofol, dan zijn deze resultaten van klinisch belang voor diverse specialismen, aangezien een dergelijk effect waarschijnlijk ook voor andere procedures waarbij de nieren worden blootgesteld aan hypoperfusie en ischaemie en reperfusieschade van toepassing is (e.g. abdominale aortachirurgie en leverchirurgie).

Indien wij het effect van Sevofluraan op moleculair en cellulair niveau hebben vastgesteld, is het ons doel om de impact van dit anestheticum verder te onderzoeken in niertransplantatie van non heart beating en heart beating donoren. Voor een dergelijke studie is de huidige studie noodzakelijk voor de vereiste basiskennis van diverse uitkomstvariabelen in deze meer complexe donor en ontvanger situatie.

#### Achtergrond:

Het oudste en sterkste bewijs dat aantoonde dat de keuze van het anestheticum ischaemie- en reperfusieschade beïnvloedt komen uit studies naar IR schade in het hart. In deze studies is het al langere tijd aangetoond dat volatiele anesthetica een protectief effect hebben op het hart, zoals dat ook bereikt kan worden met ischaemische preconditionering (IPC).

#### Ischaemische preconditionering:

Experimentele gegevens tonen aan dat het myocard blootgesteld kan worden aan korte periodes van ischaemie, gevolgd door reperfusie, hiervan gaat een beschermend effect uit gedurende de langere periode van ischaemie die hierop

volgt. Dit fenomeen wordt ischaemische preconditionering (IPC) genoemd en resulteert in een significant lagere troponine T waarde en een reductie van de infarctgrootte met 75% (2). Het wordt aangenomen dat er twee fasen van bescherming zijn: een vroege fase, direct gevolgd na IPC, welke ongeveer twee uur duurt en een latere fase, die ongeveer 24 uur na de IPC begint en ongeveer drie dagen duurt. Diverse non ischaemische strategieën kunnen een soortgelijke tolerantie voor een lange periode van ischaemie induceren, gebruikmakend van soortgelijke moleculaire mechanismen zoals bij IPC.

#### Anesthetische preconditionering:

Volatiele anesthetica, zoals Sevofluraan, Isofluraan en Desfluraan, kunnen eveneens beschermen tegen ischaemie- en reperfusieschade gedurende hartchirurgie (3.4). Dit fenomeen wordt anesthesiologische preconditionering (APC) genoemd. APC is aangetoond in vitro en in vivo in diverse diersoorten en in de mens. Een recente meta analyse (5) toonde dat volatiele anesthetica gunstiger resultaten geven dan intraveneuze anesthetica bij patiënten die hartchirurgie ondergingen. De gunstiger resultaten omvatten o.a. een betere cardiac index, een lagere troponine serum concentratie, minder Inotropie behoefte, kortere duur aan de beademing en een kortere ziekenhuisopnameduur.

#### Anesthetische preconditionering in andere organen:

APC met volatiele anesthetica is ook beschreven in andere organen zoals in bloedvaten, longen, lever, hersenen en de nier (6-18), zowel in vivo als in vitro in diverse diersoorten. Onlangs hebben Beck-Schimmer en collega's (19) aangetoond dat Sevofluraan de lever beschermt gedurende leverresecties in mensen (vergeleken met Propofol, een veel gebruikt anestheticum). In deze studie was het complicatiepercentage in de Sevofluraan groep met meer dan 50% gedaald ten opzichte van de Propofol groep. De auteurs van deze studie speculeren dat Sevofluraan een sterk anti-inflammatoir effect heeft.

#### Anesthetische preconditionering van de nier:

Vooralsnog is het bewijs dat APC ook voor de nier werkt indirect of wel beperkt tot dierexperimentele studies. Ko en collega's hebben het effect van diverse anesthetica op nier- en leverfunctie bepaald bij patiënten die een hemihepatectomie ondergingen. Het is gebruikelijk dat gedurende deze procedure er een zeer restrictief vochtbeleid wordt gevoerd. Dit resulteert in minder peroperatieve bloeding van het leverresectie oppervlak, maar beperkte vochttoediening is mogelijk schadelijk voor de nierfunctie wanneer er sprake is van renale hypoperfusie en ischaemie. In deze studie hadden patiënten die Desfluraan ontvingen een significant verbeterde serum creatinine waarde en glomulaire filtratie snelheid op de eerste dag na operatie in vergelijking met patiënten die Propofol ontvingen.

In ratten heeft Lee het al aangetoond dat klinische relevante concentraties (1 MAC) van volatiele anesthetica (Sevofluraan en Isofluraan) tijdens en na renale ischaemie sterke bescherming bieden tegen renale IR schade, resulterende in een sterk verlaagde serum creatinine waarde en een reductie van

niercelnecrose 24 tot 72 uur na de schade in vergelijking met ratten die intraveneuze anesthetica ontvingen (Pentobarbital of Ketamine).

Samengevat, deze preliminaire bevindingen suggereren dat volatiele anesthetica zouden kunnen beschermen tegen ischaemie- en reperfusieschade, die onvermijdbaar aanwezig is bij orgaandonatie en transplantatie. Volatiele anesthetica zouden daarom een gunstig effect kunnen hebben op de nierfunctie na transplantatie.

## **Doel van het onderzoek**

Het doel van deze studie is om te onderzoeken of er een verschil is in het nierbeschermende effect tegen ischemie- en reperfusieschade van twee representatieve anesthesiologische technieken in levende donor niertransplantatie.

Eén groep (donor en ontvanger) zal een combinatie van het volatiele anestheticum Sevofluraan met intraveneus opioïd Remifentanil/sufentanil ontvangen en de andere groep zal een totale intraveneuze anesthesie techniek krijgen (TIVA) met Propofol en Remifentanil/sufentanil.

In de derde groep zal de donor TIVA met Propofol en Remifentanil/sufentanil krijgen en de ontvanger Sevofluraan met Remifentanil/sufentanil. We hebben deze derde groep geïntroduceerd om het concept van postconditioning te bekijken waarbij het volatiel anestheticum wordt toegediend in de reperfusie fase. Dit komt overeen met een niertransplantatie van een non heart beating donor waarbij de donor geen narcose krijgt.

De huidige literatuur suggereert dat Sevofluraan meer ischemie en reperfusieschade kan verminderen in vergelijking met propofol. Indien onze gegevens bevestigen dat er een significant renaal protectief effect is van Sevofluraan ten opzichte van Propofol, dan zijn deze resultaten van klinisch belang voor diverse specialismen, aangezien een dergelijk effect waarschijnlijk ook voor andere procedures waarbij de nieren worden blootgesteld aan hypoperfusie en ischaemie en reperfusieschade van toepassing is (e.g. abdominale aortachirurgie en leverchirurgie).

Echter het percentage van delayed graft function, gedefinieerd als de behoefte tot dialyse na transplantatie, is in LDNtx zeer laag (< 2%) in vergelijking met niertransplantatie van een hersendode donor (15%) en non heart beating donor (40 - 80%) vanwege de beperkte ischaemie- en reperfusieschade in LDNtx. In LDNtx is de donorprocedure optimaal met een zeer korte warme en beperkte koude ischaemieperiode, tevens is er geen inflammatoire respons veroorzaakt door hersendood of asystolie.

We beschouwen deze studie daarom als een proof of principle studie, waarbij onze hoofddoelen zijn om op moleculair en cellulair niveau de mogelijk gunstige effecten van volatiele anesthetica en zogenaamde anesthesiologische preconditionering aan te tonen in plaats van de reductie van delayed graft

function.

## **Onderzoeksopzet**

prospective, single blind, randomized controlled study.

## **Inschatting van belasting en risico**

Donor-recipient koppels worden at random gealloceerd aan

- 1) SEVO groep: sevofluraan- remifentanil/sufentanil
- 2) PROP groep: propofol-remifentanil/sufentanil anesthesie
- 3) SERE groep: donor krijgt propofol-remifentanil/sufentanil anesthesie, ontvanger krijgt sevofluraan- remifentanil/sufentanil

Alle anesthesiologische regimes worden gebruikt als standard of care voor algehele anesthesie. Er is geen sprake van een experimentale interventie daar beide anesthesiologische protocollen routinematig worden toegepast bij donor nefrectomie en nier transplantatie

voor het doel van deze studie zal aan de donor en ontvanger written informed consent worden gevraagd voor het afnemen van bloed, urine en biopsien

Bij de donor wordt er tien bloed( 100 ml totaal) en 10 urine (150 ml totaal) samples afgenomen op verschillende tijdstippen.

Bij de ontvanger wordt er negentien bloed( 190 ml totaal) en 13 urine (195 ml totaal) samples afgenomen op verschillende tijdstippen.

Er is geen significant bijkomende belasting of risico voor de patient. Het totale volume aan bloedafname heeft geen klinische impact. In de donor vijf van de tien bloed samples zullen worden afgenomen uit de arteriële lijn er hoeft dus geen bijkomende punctie te worden gedaan. Vijf van de tien zullen worden verricht met de routine bloedafnames. Bij de ontvanger zullen negen bloedafnames gebeuren uit de arteriële lijn en tien bloedafnames zullen worden gecombineerd met de routine bloed afnames van de patient. Het afnemen van urine samples is geen belasting of risico voor de patient en maakt deel uit van de routine zorg voor patienten voor nierdonatie en niertransplantatie.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Universitair Medisch Centrum Groningen

hanzeplein 1, Groningen  
9713 GZ  
NL

## **Wetenschappelijk**

Universitair Medisch Centrum Groningen

hanzeplein 1, Groningen  
9713 GZ  
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)**

Donor en ontvanger bij (levende)niertransplantatie tijdens algehele narcose die boven de 18 jaar zijn

### **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

geen toestemming  
BMI < 17, > 35  
Neurologisch disfunctie  
recent gebruik alcohol en of psychofarmica  
Donor en ontvanger uit het programma waarbij de bloedgroep niet overeen komt  
Altruistische donor

# Onderzoeksopzet

## Opzet

**Type:** Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Enkelblind

Controle: Geen controle groep

Doel: Preventie

## Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 15-09-2010

Aantal proefpersonen: 120

Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Ultane

Generieke naam: Sevoflurane

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-12-2009

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-03-2010

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-03-2012

Soort: Amendement

## 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                     |
|----------|------------------------|
| EudraCT  | EUCTR2009-017371-19-NL |
| CCMO     | NL30610.042.09         |