

Metabool falen en energie depletie in nier transplantatie

Gepubliceerd: 02-08-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Primair:-Vergelijken van metabole activiteit en efficiëntie direct na transplantatie in nieren van levende en overleden donoren.Secundair:-Analyseren of er een verschil is in de verhouding van aeroob en anaeroob metabolisme na reperfusie, tussen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON39126

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Metabool falen en energie depletie in nier transplantatie

Aandoening

- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)
- Nieren en urinewegen therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

Ischemie/reperfusie schade. Transplantaat falen na transplantatie.

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ischemie/reperfusie schade, Metabolisme, Niertransplantatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Metabole activiteit van de nier gemeten met pO_2 , pCO_2 , lactaat, glucose en een totaal lipide profiel. Daarnaast zal op elk tijdstip de respiratoire quotiënt (RQ) berekend worden.

Secundaire uitkomstmaten

Nierbiopten worden genomen voor (dit biopt wordt standaard bij elke transplantatie genomen) en na reperfusie (studie biopt) en worden verzameld van alle deelnemende patiënten. De biopten worden ingevroren en geschikt gemaakt voor NMR. Door middel van NMR worden verschillende intermediairen van de citroenzuurcyclus gekwantificeerd, om zo de activiteit van het aerobe metabolisme te schatten en om te definiëren waar potentiële problemen zitten.

Omdat de metingen afhankelijk zijn van flow kinetica en perfusie van de nier, wordt de flow in de arteria renalis en de microvasculaire perfusie gemeten.

Beiden zullen vergeleken worden tussen levende en overleden donor nieren.

Metingen van het metabolisme zullen gerelateerd worden aan de micorvasculaire perfusie. Daarnaast zal de renale bloed flow in de donor vergeleken worden met de flow door deze nier na transplantatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In deze tijden van donor orgaanschaarste is het van groot belang dat getransplanteerde organen goed en lang blijven functioneren. Bij niertransplantatie is ischemie-reperfusie (I/R) schade een belangrijke oorzaak van het vertraagd op gang komen van het orgaan; delayed graft function (DGF), wat kan leiden tot chronische nefropathie en falen van het transplantaat. I-R schade ontstaat als een orgaan of weefsel na een periode van ischemie opnieuw van bloed wordt voorzien. De pathofysiologie van I/R schade is nog grotendeels onbekend en interventiepogingen hebben nog geen werkzame therapie opgeleverd. Om tot een effectieve therapie voor I/R schade te komen, moet het inzicht in de processen die een rol spelen bij I/R schade en de volgorde daarvan uitgebreider in kaart gebracht worden. Alleen dan kan op rationele wijze een experimentele therapie voor dit klinisch veelvoorkomend probleem worden ontwikkeld.

Ischemie-reperfusie (I/R) schade is een oorzaak van transplantatiedysfunctie en -falen na niertransplantatie en de pathofysiologie van I/R schade is onbegrepen. Uit eerder onderzoek (eigen onderzoeksgroep, niet gepubliceerd) hebben we aanwijzingen gevonden dat het metabolisme een rol speelt bij het vertraagd op gang komen van de nierfunctie bij overleden donornieren.

Zuurstof is onmisbaar in het aerobe metabolisme. Onder hypoxische condities, zoals tijdens ischemie, wordt het metabolisme van aeroob naar anaeroob omgezet. Er is verminderd ATP beschikbaar, de glycogeen voorraden raken gedepriveerd en er kunnen toxische bijproducten ontstaan. De vermindering in ATP fosforylering leidt tot verminderde functie van de cel. Het is afhankelijk van de duur van de ischemie en het hervatten van het metabolisme of deze schade reversibel is of blijvend, waarbij de cel zal sterven.

Doel van het onderzoek

Primair:

- Vergelijken van metabole activiteit en efficiëntie direct na transplantatie in nieren van levende en overleden donoren.

Secundair:

- Analyseren of er een verschil is in de verhouding van aeroob en anaeroob metabolisme na reperfusie, tussen nieren van levende en overleden donoren.

- Analyseren of er verschillen zijn in renale perfusie na transplantatie tussen levende en overleden donoren.

- De bloedflow door de nier vervolgen van de donor naar de ontvanger (alleen in levende donor procedures) en analyseren in hoeverre dit correleert met transplantaatfunctie en overleving

-Een controlegroep vormen; wanneer we in een levende donor, voordat de nier uitgenomen wordt eenmaal arterieel en eenmaal veneus een bloedmonster afnemen, weten we de fysiologische situatie (dit willen we bij 4 donoren meten). Dit kunnen we vervolgens weerleggen tegen de situatie die we meten na transplantatie in de ontvanger.

Onderzoeksopzet

Van tien patiënten die een niertransplantatie ontvangen van een levende donor en tien patiënten die een nier ontvangen van een overleden donor, zal peroperatief arterioveneus bloed afgenomen worden. Door het canuleren van de arteria en vena renalis, zal gepaard arterieel en veneus bloed afgenomen worden waarin direct pO₂, pCO₂, lactaat, glucose en een totaal lipide profiel gemeten worden. Op elk tijdstip van afname wordt de respiratoire quotient berekend en de opname van glucose en het vrijkomen van lactaat wordt vergeleken tussen beide groepen. Omdat de metingen afhankelijk zijn van de flow kinetica en perfusie van de nier, zal de flow in de arteria renalis en de microvasculaire perfusie gemeten worden tijdens reperfusie. Vooraf aan levende donor procedures zullen we de renale bloed flow in de donor meten, zodat we dit kunnen vervolgen na transplantatie. Daarnaast zullen gepaarde nierbiopten verzameld worden voor en na reperfusie om metaboliëten van de citroenzuurcyclus te analyseren in nierweefsel.

Aan de onderzoekspopulatie willen we vier levende donoren toevoegen. Wanneer we bij hen 1 AV meting doen (1 monster arterieel en 1 monster veneus) over de nier voordat deze wordt uitgenomen, kunnen we onze metingen over getransplanteerde nieren valideren.

Inschatting van belasting en risico

Het risico dat deelname aan het onderzoek met zich mee brengt is verwaarloosbaar, omdat gelimiteerde hoeveelheden bloed en een zeer klein biopt afgenomen worden na reperfusie. Deze afnames worden al geruime tijd uitgevoerd bij niertransplantaties in het LUMC en tot op heden zijn er geen complicaties of nadelige effecten waargenomen. Omdat alle afnames verzameld worden tijdens de transplantatie, zal de belasting voor de patiënt minimaal zijn.

Voor de renale bloed-flow meting in de donor geldt dat dit niet invasief is, het de opnameduur niet verlengd en het een kortdurend onderzoek is, waardoor we verwachten dat het om een zeer geringe belasting gaat.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
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)

Ontvangers van een nier door niertransplantatie.

Levende donoren (10 proefpersonen om pre-operatief flow te meten in de a.renalis op non-invasieve wijze dmv. echo-doppler)

4 van deze levende donoren voor afname van 1 arteriële en 1 veneuze sample als controle groep ten op zichte van de AV metingen van de transplantaat ontvangers.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Hogere bloedingsneiging.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 17-10-2012

Aantal proefpersonen: 30

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-08-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-05-2013

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
CCMO	NL40612.058.12