

Arteriele perfusie met t-PA bij donatie na cardiac death (DCD) om de incidentie van non-anastomotische galwegstricturen te reduceren

Gepubliceerd: 04-06-2013 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

De overleving na levertransplantatie is in de afgelopen decennia enorm verbeterd. Hierdoor kunnen steeds meer patiënten die lijden aan een levensbedreigende leverziekte in aanmerking komen voor een levertransplantatie. Het aanbod van donoren stijgt...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Lever- en galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39319

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

perfusie van DCD donor levers om galwegstricturen te verminderen

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

galwegstricturen, vernauwingen van de galwegen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Boehringer Ingelheim, Fonds NutsOhra

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Arteriele perfusie, donatie na "cardiac death", non-anastomotische stricturen, t-PA

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het aantal non-anastomotische stricturen (NAS) zal het primair eindpunt vormen van deze studie.

NAS wordt veelal gediagnosticeerd door een combinatie van een stijging van leverenzymstoornissen zoals alkalische fosfatase (AF) en gamma-glutamyl transpeptidase (gGT), en klinische verschijnselen als koorts, geelzucht (icterus) en jeuk. Bij dergelijke verschijnselen zal er een ERCP verricht worden om NAS aan te tonen of uit te sluiten. Het aantal NAS die middels ERCP gevonden worden zullen per centrum bijgehouden worden. Echter niet alle NAS veroorzaken klinisch waarneembare verschijnselen of voldoende leverenzymstijging die een ERCP rechtvaardigen. Om deze NAS op het spoor te komen zal er na 1jaar follow-up bij beide groepen een MRCP (MRI van de galwegen) worden verricht. Op indicatie vindt zo nodig eerdere cholangiografie plaats. Het aantal opnames in verband met NAS zal geregistreerd worden en het aantal ERCP*s, PTC*s en operatieve ingrepen die daarvoor nodig zijn te registreren.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Transplantaat-overleving (graft-survival).

- Patient overleving
- Aantal gevallen van graftfailure door NAS
- aantal ERCP*s/PTC*s/operaties voor behandeling van galwegstricturen in eerste jaar
- aantal ziekenhuisopnamedagen in eerste jaar
- aantal IC opnamedagen in eerste jaar
- Adverse events (AEs) en Serious Adverse Events (SAEs)
- Ischemietijden correleren aan NAS
- Transaminasenpiek ASAT/ALAT post-operatief voor evaluatie levercelverval
- Lever biochemisch profiel (AF, ASAT, ALAT, bilirubine) 1e week post-operatief
- Peri-operatief bloedverlies
- Serum t-PA en metabolieten spiegels in de lever-recipient post-LT
- Primaire non-functie en dysfunctie
- Arteria Hepatica Trombose (HAT)
- Retransplantaties voor NAS en totaal
- Leverbiopsie: peroperatief (60 minuten na reperfusie). Leverbiopsie na 6 maanden ter histologische evaluatie ischemie-reperfusie schade is facultatief en wordt overgelaten aan de centra. (evaluatie leverbiopt volgens Franchello et al. Am J Tr. 2009)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks alle verbeteringen in de afgelopen decennia op het gebied van overleving na levertransplantatie is er op het gebied van galwegstricturen

weinig veranderd. Deze stricturen komen tussen de 10% en 25% voor na levertransplantatie en zijn niet zelden reden tot retransplantatie. Dergelijke hoge aantallen die, ondanks alle chirurgische verbeteringen, aanhouden suggereren dat er complexe pathologie aan ten grondslag ligt. In Nederland is de incidentie van non-anastomotische galwegstricturen (NAS), ook wel bekend als ischemic type biliary strictures/lesions (=ITBS=ITBL), na OLT in het eerste jaar 24% bij non-heart beating donatie (DCD) en 10% bij heart-beating donatie (DBD). Ook in andere series is de incidentie van NAS bij DCD hoger dan bij DBD OLT. Optreden van NAS is geassocieerd met een verhoogde incidentie van graft-failure en retransplantatie. In meer recente jaren is duidelijk geworden dat een afgenomen microcirculatie in de peri-biliare plexus een rol speelt bij het ontstaan van galwegstricturen. De peri-biliare plexus wordt enkel van bloed voorzien door de arteria hepatica. Er zijn duidelijk aanwijzingen dat de afgenomen microcirculatie te wijten is aan stase van bloed tijdens warme en koude ischemie in de arteria hepatica welke leidt tot microtrombusvorming in de peri-biliare plexus. Mogelijk speelt dit ook in de sinusoiden een rol bij het ontstaan van ischemie-reperfusieschade (IR).

Dit biedt een aanknopingspunt om een preventieve strategie te ontwikkelen die leverschade en galwegstricturen door IR kan voorkomen. Het oplossen van bestaande (micro)thrombi kan namelijk bereikt worden middels toediening van profibrinolytische agentia zoals plasminogeen activators. Bekende plasminogeen activators zijn streptokinase, urokinase en recombinant tissue-type plasminogeen activator (r-tPA). Deze plasminogeen activators worden al ruimschoots gebruikt in de kliniek voor de behandeling van longembolieën, herseninfarcten en diepe veneuze trombose (DVT). Het gebruik van deze geregistreerde middelen wordt veilig geacht.

In het kader van levertransplantaties heeft een recente studie uit China aangetoond dat het spoelen van levers van DCD donoren met urokinase in spoeloplossing tijdens de eerste koude perfusie tot een significante lagere incidentie van NAS leidt in vergelijking met een historische controlegroep. Een andere recente studie uit de VS bevestigde dat back-table flushen van de arteria hepatica met t-PA een veilige methode is om te gebruiken zonder verlengde bloedingstijden peri-operatief. Bovenstaande onderzoeken zijn echter beide niet vergeleken met gelijktijdige controlegroepen en creëren daarmee de rationale voor een prospectief gerandomiseerde gecontroleerde dubbelblinde studie om de effecten van plasminogeen activators bij DCD donoren te evalueren.

Doel van het onderzoek

De overleving na levertransplantatie is in de afgelopen decennia enorm verbeterd. Hierdoor kunnen steeds meer patiënten die lijden aan een levensbedreigende leverziekte in aanmerking komen voor een levertransplantatie. Het aanbod van donoren stijgt helaas minder hard dan de vraag. De onevenwichtige ratio van vraag en aanbod heeft ertoe geleid dat patiënten op wachtlijsten komen te staan waar ze soms wel tot 2 jaar kunnen wachten op een donoraanbod. Het is daarom van belang om ervoor te zorgen dat er maximaal

gebruik kan worden gemaakt van het huidige aanbod aan donoren. Het terugdringen van NAS heeft grote gevolgen op het gebied van het huidige donortekort. Preventie van NAS leidt tot minder retransplantaties met uiteindelijk minder schaarste op de wachtlijst voor kandidaat-patiënten welke resulteert in minder morbiditeit en mortaliteit. Ook zullen getransplanteerde patiënten minder vaak opgenomen en behandeld moeten worden voor NAS middels endoscopische retrograde cholangio- en pancreaticografie (ERCP) of percutane transhepatische cholangiografie (PTC). Daarnaast zullen er minder echo's en MRI's van de galwegen (MRCP) nodig zijn om klachten van jeuk of geelzucht veroorzaakt door NAS te evalueren. Dit zal waarschijnlijk leiden tot een significante daling in morbiditeit en mortaliteit gerelateerd aan NAS en daarmee leiden tot een daling van het aantal ziekenhuisopnames en interventies.

Onderzoeksopzet

Het betreft een multicenter gerandomiseerde gecontroleerde dubbelblinde prospectieve observationele studie met interventie. Het project zal plaatsvinden binnen de drie Nederlandse levertransplantatie-centra: het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) en het Erasmus Medisch Centrum (EMC) en in de andere Nederlandse centra waar multi-orgaandonatie plaatsvindt. De interventie zal bestaan uit het toevoegen van t-PA aan de preservatievloeistof welke onder 200 mm Hg druk via de donor-aorta gespoeld zal worden. Weefsel plasminogeen activator (tissue plasminogen activator t-PA of PLAT) is een eiwit dat betrokken is bij de afbraak van bloedstolsels. Het is een serine protease verantwoordelijk voor de omzetting van plasminogeen in plasmine, het belangrijkste enzym in het oplossen van fibrine. t-PA is een veilig middel dat inmiddels breed klinisch toegepast wordt bij diverse klinische ziekten als longembolieën, DVT en infarcten ter oplossing van stolsels. Bovendien blijkt t-PA ook op verschillende lagere temperaturen werkzaam te zijn. Het gebruik van t-PA in klinische levertransplantatiesetting heeft op andere wijze reeds plaatsgevonden. Bij de controlegroep zal geen interventie plaatsvinden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Interventiegroep: Na plaatsing van de canule in de aorta zal de donorlever geflushed worden met t-PA opgelost in University of Wisconsin (UW) preservatievloeistof (2000ml). Per 100 gram humane lever zal er ongeveer 1,5mg t-PA toegediend worden. Een humane lever weegt meestal ongeveer 1.5 kg. Hiermee benodigt de lever een dosis van 23 mg t-PA. Door de canulatie van de aorta zal ongeveer 50% van de toegediende t-PA via andere arteriën weggespoeld worden. Om de lever van voldoende werkzame t-PA te voorzien zal er daarom een dubbele dosis van 46mg t-PA opgelost worden in 2000ml UW vloeistof. Om de perfusie van t-PA in de microcirculatie van de lever te garanderen zal er geflushed worden bij een druk van 150-200 mmHg (=2.7 mH₂O). Vervolgens wordt de donorlever op ijs vervoerd naar het ontvangercentrum volgens regulier protocol.

Inschatting van belasting en risico

Risico:

t-PA staat bekend om de fibrinolytische eigenschappen. Een van de eindpunten is het monitoren van de hoeveelheid bloedverlies per-operatief.

Eerder onderzoek heeft aangetoond dat er geen significant verschil is in stollingstijden en bloedingen bij gebruik van t-PA in levertransplantaties.

In de klinische praktijk wordt t-PA gebruikt bij Cerebro Vasculaire Aandoeningen (CVA) en cardiale ischemie om stolsels op te lossen. Hierbij worden hoeveelheden gebruikt die veel hoger zijn dan de gebruikte hoeveelheid in deze studie. Bovendien wordt t-PA bij bovengenoemde aandoeningen direct systemisch toegediend en blijkt de kans op bloeding erg laag.

Echter, theoretisch zou het gebruik van t-PA tot een verlengde bloedingstijd kunnen leiden. Gedurende de operatie zal het totale bloedverlies bijgehouden worden. Om de hoeveelheid bloedverlies ten gevolge van een verhoogde fibrinolytische activiteit te monitoren zal er peroperatief gebruik gemaakt worden van thrombo-elastografie (TEG). TEG wordt gebruikt om de viscoelastische eigenschappen van klontvorming te evalueren. Hiermee kunnen bloedingen die ten gevolge van een verhoogde fibrinolytische activiteit ontstaan, geëvalueerd worden.

In het geval van een (overmatige) bloeding op basis van verhoogde fibrinolytische activiteit per-operatief kan er gecoupeerd worden middels tranexaminezuur (Cyklokapron).

Belasting voor de patiënt:

Patienten worden momenteel na levertransplantatie frequent volgens protocol gecontroleerd. Dat wil zeggen dat deze patiënten vaak naar de poli van de Maag-, Darm-, Leverziekten (MDL) komen ter controle. Hierbij wordt bij elk bezoek de patiënt bloed afgenomen om de leverfunctie te evalueren. Deze handelingen staan beschreven in de protocollen van elk deelnemend UMC en vormen een onafhankelijk, essentieel, onderdeel van de nazorg na levertransplantatie. In de huidige studie zullen patiënten die deelnemen aan de huidige studie extra buisjes bloed afstaan op het moment dat zij tegelijkertijd geprikt worden in het kader van de nazorg na levertransplantatie. Hierdoor hoeft er geen extra invasieve diagnostiek (bijv. extra naaldenprik) plaats te vinden. Een tweede voordeel hieruit volgend betreft het feit dat patiënten niet extra hoeven te komen naar het ziekenhuis om de extra buisjes bloed af te staan maar kan dit tegelijkertijd plaatsvinden met de protocollaire nazorg.

Omdat niet alle NAS klinische symptomen veroorzaken zal er bij alle deelnemende patienten een MRCP (MRI van de galwegen) verricht worden. Dit betreft een niet invasief onderzoek en zal maximaal 45 minuten in beslag nemen. Hiervoor dienen patiënten 1 jaar na transplantatie eenmalig extra te komen naar het ziekenhuis.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2300 ZC
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2300 ZC
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)

Patienten die in aanmerking komen voor levertransplantatie
>18 jaar oud

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

Patienten jonger dan 18 jaar
Zwangerschap

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3
Type: Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel: Parallel
Toewijzing: Gerandomiseerd
Blinding: Dubbelblind

Doel: Preventie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 02-06-2014
Aantal proefpersonen: 194
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-06-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-06-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-09-2013

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2013
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
EudraCT	EUCTR2012-002478-30-NL
CCMO	NL40800.058.12