

Reperfusie geïnduceerde afgifte van auto-antigenen na uitgebreide leverresectie

Gepubliceerd: 25-10-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Dit onderzoek heeft als doel de afgifte van auto-antigenen tijdens I/R van de lever als gevolg van VIO te onderzoeken en de resultaten te correleren aan de expressie van acute fase immuunrespons genen en klinische parameters voor leverschade. Het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39718

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RISE studie

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Hepatische ischemie-reperfusieschade, postoperatieve leverschade

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Auto-antigenen, Ischemie-reperfusieschade, Steriele inflammatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire onderzoeksvariabele is de afgifte van auto-antigenen (i.e. High mobility group protein B1, mitochondriaal DNA en histonen) na een uitgebreide leveroperatie met/zonder VIO, gemeten in de systemische circulatie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire parameters zijn: de expressie van acute fase immuunrespons genen, ASAT, ALAT, INR en totaal bilirubine.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tijdens uitgebreide leverresecties wordt vaak besloten om de aanvoerende bloedvaten af te klemmen met als doel excessief bloedverlies te voorkomen. Vasculaire inflow occlusie (VIO) predisponeert de lever echter voor een heftige ontstekingsreactie, welke ontstaat na het herstellen van de bloedtoevoer. De negatieve effecten die resulteren uit het tijdelijk onderbreken van de bloedtoevoer worden ook wel ischemie-reperfusie (I/R) schade genoemd en de mate waarin dit plaats vindt is van grote invloed op de postoperatieve staat van de lever. Het is recent duidelijk geworden dat (over)activatie van het immuunsysteem de basis vormt voor I/R schade.

Uit dieronderzoek is gebleken dat de afgifte van auto-antigenen vlak na het herstellen van de bloedtoevoer een belangrijke initiërende factor is voor deze immuunrespons. Echter, tot op heden is geen klinische data met betrekking tot de afgifte van auto-antigenen na VIO gepubliceerd. Zodoende heeft deze studie als doel de afgifte van auto-antigenen na een uitgebreide leverresectie met/zonder VIO te onderzoeken en de resultaten te correleren aan de expressie van acute fase immuunrespons genen en klinische parameters voor leverschade. Daarnaast zal parallel aan dit onderzoek gekeken worden naar de effecten van galstuwings op het leverweefsel. Hiervoor zal leverweefsel verkregen in patiënten die galstuwings hebben doorgemaakt vergeleken worden met weefsel

afkomstig van patiënten bij wie dit niet zo is geweest.

Doel van het onderzoek

Dit onderzoek heeft als doel de afgifte van auto-antigenen tijdens I/R van de lever als gevolg van VIO te onderzoeken en de resultaten te correleren aan de expressie van acute fase immuunrespons genen en klinische parameters voor leverschade.

Het parallel onderzoek heeft als doel te onderzoeken wat voor invloed galstuwning heeft op gen-expressie in de lever.

Onderzoeksopzet

Deze studie is ontworpen als een prospectief observationeel onderzoek in 45 patiënten. Aangezien vaak intraoperatief wordt besloten VIO toe te passen zal de groepsallocatie postoperatief plaatsvinden. Patiënten zullen worden ingedeeld in twee groepen: een I/R groep (30 patiënten) en een controle groep (15 patiënten). Aangezien ongeveer 65% van de patiënten die een uitgebreide leverresectie ondergaan wordt geopereerd onder VIO wordt een twee-op-één verdeling over de twee groepen verwacht. Er zullen patiënten gerekruteerd worden totdat in beide groepen de gewenste aantallen zijn behaald. Omdat bij circa 40% van de patiënten die gepland staat voor een grote leveroperatie tijdens de procedure blijkt dat de afwijking niet resectabel is wordt geschat dat ongeveer 75 patiënten geïnccludeerd zullen worden in deze studie. Alle patiënten die geïnccludeerd worden maken tevens onderdeel uit van de parallel studie, waarin leverweefsel van patiënten die galstuwning door hebben gemaakt wordt vergeleken met weefsel afkomstig van patiënten waarbij dat niet het geval was.

Inschatting van belasting en risico

Aangezien alle extra bloedafnames zullen worden verkregen uit de centraal veneuze lijn die standaard wordt geplaatst bij dit soort ingrepen zal dit geen aanvullend risico of belasting voor de patiënt meebrengen. Bovendien zullen de eerste twee bloedafnames plaatsvinden op de operatiekamer wanneer de patiënt onder algehele narcose verkeert. Tijdens het afnemen van de bipten kan een bloeding optreden. Echter, deze procedure wordt uitgevoerd tijdens de operatie, waardoor een bloeding direct gestelpt kan worden. Daarnaast wordt één van de drie bipten afgenomen uit het deel van de lever dat tijdens de operatie verwijderd zal worden.

Het verwachte effect van de uitkomsten van deze studie is substantieel. Momenteel wordt aangenomen dat de afgifte van auto-antigenen een belangrijke factor is in het ontstaan van I/R schade. Zodoende is het ook een interessant aangrijpingspunt voor toekomstige interventies. Doch, de afgifte van auto-antigenen na VIO is tot op heden nog niet onderzocht in een klinische setting. De hier beschreven studie heeft als doel dit te doen middels minimaal

invasieve/belastende methoden.

De uitkomsten van de parallel studie zullen bijdragen aan een beter begrip van de processen die ten grondslag liggen aan het ontstaan van leverschade ten gevolge van galstuwning.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
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)

Maligne of benigne levertumor, gepland voor een grote leverresectie (i.e. 3 of meer

leversegmenten), ASA I-III, leeftijd van 18 jaar of ouder

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Vasculaire inflow occlusie korter dan 20 minuten, leeftijd onder 18 jaar, spoedoperatie, zwangerschap of borstvoeding

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-01-2013
Aantal proefpersonen:	75
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2013

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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
ClinicalTrials.gov	NCT01700660
CCMO	NL41737.018.12