

Humane darm ischemie en reperfusie

Gepubliceerd: 13-01-2016 Laatste bijgewerkt: 07-02-2025

Deze studie is gericht op het nader onderzoeken van de pathofysiologie van darm ischemie reperfusie (IR) in de mens en met de name de rol van proteasen en protease-activated receptor-2 (PAR-2) hierbij. We hopen aangrijpingspunten te vinden voor...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Maagdarmstelselvaataandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43970

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Humane darm ischemie en reperfusie

Aandoening

- Maagdarmstelselvaataandoeningen
- Vaataandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Darm ischemie, zuurstofgebrek van de darm

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: Career Development Grant van MLDS, Maag Lever Darm Stichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Darm ischemie reperfusie, Doxycycline, Protease inhibitie, Tranexaminezuur

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van de studie is inflammatie (neutrofiel influx, complement activatie, interleukines, TNF- α , COX 1-2) en protease activiteit in weefsel en plasma. Een belangrijk element van onze studie betreft de verandering van deze variabelen na toediening van een protease-inhibitor en/of MMP-inhibitor vergeleken met het placebo.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire studie parameter is intestinale celschade, welke geëvalueerd zal worden door beoordeling van plasma levels van I-FABP, ILBP alsmede weefsel kleuringen voor morfology, tight junctions, apoptose, goblet cellen, mucines, celproliferatie, I-FABP, L-FABP en SM22. Een belangrijk element van onze studie betreft de verandering van deze variabelen na toediening van een protease-inhibitor en/of MMP-inhibitor vergeleken met het placebo.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een doorbloedingsstoornis (ischemie) van de darm komt vaker voor dan gedacht. Milde darmischemie treedt bijvoorbeeld op tijdens hardlopen, omdat bloed vanaf de darm wordt weggevoerd ten faveure van longen en spieren. Het lichaam herstelmechanismen bezit die schade na kortdurende darmischemie kunnen oplossen. Echter, darmischemie is ook een fenomeen dat kan leiden tot een uit de hand gelopen ontstekingsreactie en ernstige ziekte bij patiënten rondom grote operaties, grote traumata, bij bloedvergiftiging (sepsis) of bij alvleesklierontsteking (pancreatitis) en inflammatoire darmziekte (IBD). We vragen ons nog steeds af waarom darmischemie bij al deze patiënten zulke ernstige gevolgen heeft. In proefdierstudies zijn recent aanwijzingen gevonden dat proteasen door de darmwand lekken na darmischemie. Proteasen zijn heel agressief en horen in het darmlumen thuis, waar ze zorgen voor

voedselvertering. Proefdierstudies toonden aan dat proteasen de darmwand verteren als ze hierin terechtkomen tijdens darmischemie en (nog erger) andere organen gaan verteren als ze doorheen de darmwand in de bloedbaan geraken. Dit leidt tot een heftige lokale ontstekingsreactie, bloedvergiftiging en MOF. Protease-blokkade zorgde ervoor dat deze schadelijke gevolgen teniet werden gedaan. Recent is bij een ernstig zieke patiënt met bloedvergiftiging bij gangreen van Fournier aangetoond dat protease-blokkerende medicijnen zorgden voor snel, onverwacht herstel. Verder werd in proefdieren gevonden dat activatie van PAR leidde tot een versterking van darmontsteking. Het is nu van groot belang om effecten van proteasen en PAR in de beschadigde ischemische darm en na pancreatitis te onderzoeken in de mens.

Doel van het onderzoek

Deze studie is gericht op het nader onderzoeken van de pathofysiologie van darm ischemie reperfusie (IR) in de mens en met de name de rol van proteasen en protease-activated receptor-2 (PAR-2) hierbij. We hopen aangrijpingspunten te vinden voor diagnostiek, preventie en therapie en zullen ons met name richten op toepassing van protease-inhibitoren.

Onderzoeksopzet

Interventionele studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tijdens de procedure zal een klein darmsegment (6cm) geïsoleerd worden en selectief worden blootgesteld aan 30, 45 of 60 minuten ischemie gevolgd door maximaal 120 minuten reperfusie. In subgroepen zal een protease inhibitor en/of MMP inhibitor (of placebo) intraluminaal toegediend worden. Op bepaalde tijdstippen zal bloed en weefsel worden afgenomen voor nadere analyse.

Inschatting van belasting en risico

De patiënten in deze studie ondergaan allen grote bovenbuikschirurgie. Omdat IR wordt toegepast op darmweefsel dat verwijderd zal worden als onderdeel van de standaard procedure interfereert het onderzoek niet met de standaard chirurgische zorg. Er zijn geen specifieke voordelen voor de participanten aan de studie maar de resultaten zijn waarschijnlijk erg nuttig voor toekomstige patiënten met darm ischemie. De additionele risico's voor de patiënten zijn marginaal en zullen het totale risico verbonden aan de operatie niet verder verhogen. We hebben gelijkaardige studies al veelvuldig gedaan en patiënten die deelnamen aan de studie bleken geen negatieve effecten te hebben ondervonden ten opzichte van patiënten die een PPPD ondergingen zonder deelname aan de studie (artikel in voorbereiding).

Het toedienen van een protease en/of MMP inhibitor is echter een nieuw

onderdeel van onze IR onderzoekslijn. Hier verwachten wij geen schadelijke effecten van gezien het feit dat het geregistreerde middelen zijn die reeds veelvuldig worden toegepast in de dagelijkse medische praktijk voor andere indicaties.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229 ER
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229 ER
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)

- Volwassen patienten (18 jaar of ouder) die grote bovenbuiks chirurgie ondergaan.

- o Whipple-procedure of pylorus preserving pancreatico duodenectomy (PPPD)
- o Ileo-Jejunale bypass chirurgie
- o Roux-en-Y gastric bypass
- o Totale gastrectomie
- o Hepatico jejunostomie
- o Pancreaticojejunostomie (Frey*s procedure);-Patienten die informed consent gegeven hebben

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- <18 jaar of ouder maar geen adequaat begrip van het studievoorstel
- IBD
- Coeliakie
- Acute grote abdominale procedures
- Patienten die geen informed consent hebben gegeven;Voor de patienten die tranexaminezuur zullen krijgen zijn aanvullende exclusiecriteria opgesteld:
- Actieve trombo-embolische aandoeningen als DVT, longembolie of cerebrale embolie
- Voorgeschiedenis met stollingsstoornissen (hypercoagulatie)
- Subarachnoidale bloeding
- Gedissemineerde intravasale coagulatie
- Ernstige nierfunctiestoornissen: serum kreatinine >150 mmol/L
- Voorgeschiedenis met convulsies
- Zwangerschap
- Bekende overgevoeligheid of allergie voor tranexaminezuur
- Gelijktijdig gebruik van trombolitica (bijv. alteplase, streptokinase)
- Gelijktijdig gebruik van hormonale anticonceptie;Voor de patienten die doxycycline zullen krijgen zijn aanvullende exclusiecriteria opgesteld:
- Bekende overgevoeligheid of allergie voor tetracyclines.
- Ernstige nierfunctiestoornissen: serum kreatinine >150 mmol/L
- Ernstige leverfunctiestoornis: ASAT of ALAT of AF of γ -GT >150 U/L
- Porfyrie
- Myasthenia gravis
- Gelijktijdig gebruik (of net voor of na toediening van doxycycline) van orale retinoiden of stoffen die metaalionen bevatten (bijv. antagel of ijzerpreparaten).
- Gelijktijdig gebruik van methoxyfluraan (anestheticum)
- Lichaamsgewicht minder dan 50 kg
- Voorgeschiedenis van stollingsstoornis (hypocoagulatie status)
- Zwanger of geeft op dit moment borstvoeding

Onderzoeksoepzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Placebo
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	26-10-2016
Aantal proefpersonen:	69
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cyklokapron
Generieke naam:	Tranexaminezuur
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vibramycin
Generieke naam:	Doxycycline
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	

Datum: 06-06-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	EUCTR2014-002970-36-NL
CCMO	NL54508.068.15

Resultaten

Einddatum onderzoek: 01-01-2019

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely