

Lange-termijneffecten van renale mitochondriale schade in ernstige infecties en sepsis

Gepubliceerd: 29-05-2017 Laatste bijgewerkt: 19-08-2024

Hoofddoel De primaire doelstelling van het huidige project is om de associatie tussen biomarkers studeren voor renale mitochondriale schade in sepsis te associëren met de verandering in de nierfunctie en mortaliteit na sepsis. **Secundaire doelstelling...**

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Bacteriële infectieziekten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON47415

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LONGEVITIES

Aandoening

- Bacteriële infectieziekten
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

bloedvergiftiging, sepsis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Nierstichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: mitochondriaal DNA, mitochondrien, nier, sepsis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Om het hoofddoel beantwoorden, worden de volgende parameters gemeten in de groep *opgenomen met infectie*:

Bepaling van de nierfunctie en systemische mitochondriale schade

- Biomarkers voor mitochondriale schade in plasma, urine en urine exosomen
- MtDNA copy number in plasma en urine
- Oxidatie van mtDNA in urine exosomen en urine
- MtDNA schade in urine exosomen en urine

Bepaling van de nierfunctie

- Serum creatinine niveau
- Albumine / creatinine-verhouding in urine
- Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR, MDRD-4)
- CKD (geclassificeerd volgens de criteria KDIGO)

Sterfte

- In ziekenhuismortaliteit
- Lange termijn sterfte

Bepaling van delier (uitsluitend bij personen ouder)

- Confusional assesment method (CAM) score binnen 24 uur en op dag 4

Perifere immuuncellen (functionele status bepaald door oppervlakte markers, uitsluitend bij personen ouder dan 65 jaar):

- monocyten functionele status en aantal (CD14 / CD16)
- NK-cellen functionele status en aantal (CD56)
- T-cell functionele status en aantal (CD3 / CD45RO / CCR-7 / CD27)
- B-cellen functionele status en aantal (CD19)

De volgende parameters zullen worden gemeten in de groep *matched controlepatiënten*:

Bepaling van de nierfunctie een systemische mitochondriale schade:

- Biomarkers voor mitochondriale schade in plasma, urine en urine exosomen
- MtDNA copy number in plasma en urine
- Oxidatie van mtDNA in urine exosomen en urine
- MtDNA schade in urine exosomen en urine

Bepaling van de nierfunctie:

- Serum creatinine niveau
- Albumine / creatinine-verhouding in urine
- Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR, MDRD-4)
- CKD (geclassificeerd volgens de criteria KDIGO)

In aanvulling op deze parameters die zullen worden verzameld om de primaire doelstellingen studie te beantwoorden, zal de volgende parameters worden verzameld in alle vakken, uit beide groepen:

- Demografische kenmerken (leeftijd, geslacht)
- Roken
- Zwangerschap
- Medicatiegebruik
- Cardiovasculaire en renale risicofactoren: hypertensie, hyperlipidemie, hyperglycemie / diabetes mellitus, hartfalen, chronische nierziekte, familieanamnese

Secundaire uitkomstmaten

In aanvulling op de parameters die al worden verzameld aan de primaire doelstellingen te beantwoorden, zal het volgende worden verzameld in de groep

**opgenomen met een infectie*:*

Meting van serum cytokine niveaus (uitsluitend bij personen ouder dan 65 jaar):

De volgende cytokine niveaus worden gemeten: IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-8, IL-10, IFN- α , IFN- β , IL-1 RA, granzym B, myeloperoxidase (MPO), IP -10 (CXCL10), PAI-1, IL-12p40, tPA, paraoxonase-1, glycA en E-selectine.

Meting van cardiovasculaire events, co-morbiditeit, kwaliteit van leven en functionele status

- Co-morbiditeit: Charlson comorbiditeit index

- Functionele status: Barthel Index, Lawton's IADL, SPPB, en de WHO-performance score
- Kwaliteit van Leven: EuroQol 5D 3L (EQ-5D-3L)

Meting van de ernst van de ziekte

- Biomarkers van de ernst van de ziekte
- De vermoedelijke bron van infectie
- Behandeling parameters
- Vitale functies bij de presentatie, en na 3 uur
- Klinische indruk bij de presentatie, en na 3 uur
- MEDS score bij de presentatie, en na 3 uur
- SOFA score bij de presentatie, en na 3 uur
- APACHE-II score bij de presentatie, en na 3 uur
- PIRO score bij de presentatie, en na 3 uur
- Vitale functies bij de presentatie, en na 3 uur
- In-ziekenhuismortaliteit
- IC-opname
- Duur van IC-opname
- Duur van ziekenhuisopname
- Septische shock (d.w.z. aanhoudende hypotensie ondanks adequate vloeistofresuscitatie)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sepsis is reden voor opname in 2% van alle ziekenhuisopnames, kan leiden tot multi-orgaanfalen (MOF) en is de belangrijkste doodsoorzaak bij patiënten opgenomen op de intensive care (IC), met een sterftecijfer van 20-30% (1). Bovendien, patiënten die sepsis overleefd hebben, hebben een verhoogd risico op (fatale) cardiovasculaire aandoeningen, leidend tot een 3-jaars sterftecijfer van 47% na ontslag uit het ziekenhuis (2). Ondanks de hoge sterfte tijdens en na sepsis, blijft de pathogenese slecht begrepen en therapie is beperkt tot het bestrijden van de verwekkers door middel van het toedienen van antibiotica en ondersteunende zorg in de IC (1, 3). Acute nierinsufficiëntie (AKI) wordt meestal veroorzaakt door sepsis en de sterkste voorspeller van zowel korte als lange termijn overleving na sepsis (1, 4-8). Het optreden van AKI tijdens sepsis wordt niet alleen geassocieerd met falen van andere organen en een verhoogd risico op mortaliteit gedurende sepsis, maar is ook sterk geassocieerd met het risico op chronische nierziekte (CKD) en lange-termijn mortaliteit na sepsis (5-9). De pathofysiologie van sepsis-geassocieerde AKI is complex en niet volledig opgehelderd. De nieren bevatten een groot aantal mitochondria die de relatief hoge ATP-vraag (10-12) ondersteunen. Mitochondriale dysfunctie leidt tot verminderde ATP-productie, terwijl de vorming van vrije radicalen toeneemt, wordt meer en meer gezien als sleutelproces in de pathofysiologie van sepsis-geassocieerde AKI (6, 13). Het belang van mitochondria in sepsis wordt ondersteund door de waarneming dat ATP niveaus in sepsis verminderd zijn en dat biomarkers voor mitochondriale dysfunctie en antioxidanten geassocieerd zijn met slechte overleving (14, 15). Bovendien correleren klinische tekenen van orgaanfalen niet met histologische tekenen van weefselbeschadiging of ontsteking bij patiënten met sepsis, terwijl intracellulaire niveaus van ATP verlaagd zijn tijdens orgaanfalen (Aslan en Van Meurs, ongepubliceerde data) (13, 16, 17). Een interessante bevinding is dat toediening van mitochondria-gerichte antioxidanten, de renale mitochondriale dysfunctie beperkt tijdens sepsis geïnduceerde AKI en tevens de overleving verbetert in een muizenmodel van sepsis (18). Opmerkelijk is dat renale mitochondriale dysfunctie niet alleen betrokken lijkt te zijn bij de pathogenese van lokale schade in de nier, het kan ook een rol bij de inductie van orgaanschade op afstand spelen tijdens sepsis, door het genereren van vrije radicalen en de vrijlating van schade-geassocieerde-moleculaire-patronen (DAMPs) uit beschadigde mitochondriën en beschadigde cellen, alsook de productie van pro-inflammatoire cytokines (1, 3, 6, 19). Bovendien kunnen vrije radicalen het renale mitochondriale DNA (mtDNA) (20) beschadigen en daardoor permanent de mitochondriale functie beïnvloeden, analoog aan het verouderingsproces (21-23). Inderdaad, de functie van mitochondriën herstelt niet na overleving van sepsis en leidt tot verminderde langdurige spierfunctie, zoals aangetoond in muizen (24). Het is echter niet bekend of renale mtDNA schade geïnduceerd door sepsis de relatief hoge incidentie van CKD en mortaliteit bij patiënten die sepsis overleefd hebben kan verklaren. Analoog aan het verouderingsproces wordt sepsis geassocieerd met oxidatieve schade aan mtDNA, wat kan leiden tot dysfunctie van

de mitochondriale ademhalingsketen (20-23). In de algehele populatie is schade aan mtDNA geassocieerd met diabetes mellitus type 2, CKD en hart- en vaatziekten (21-23). Biomarkers voor een verminderde mitochondriale functie, waaronder inactivatie van complex IV in perifere mononucleaire bloedcellen, verhoogde vorming van vrije radicalen en verlaagde hoeveelheden mtDNA in bloed zijn geassocieerd met de ontwikkeling van CKD (12, 29). Of een soortgelijke correlatie tussen de mitochondriale functie en CKD bestaat onder patiënten die sepsis overleefd hebben dient nog te worden onderzocht. Mogelijk leidt oxidatieve stress tijdens sepsis tot een vergelijkbaar *verouderd* mitochondriaal fenotype en verhoogt daardoor het risico op CKD, cardiovasculaire gebeurtenissen, ouderdomsziekten en mortaliteit na overleving van sepsis. Samenvattend, mitochondriale dysfunctie speelt een centrale rol in de pathofysiologie van sepsis-geassocieerde AKI, wat op zijn beurt geassocieerd met verhoogde sterfte, zowel in het ziekenhuis als op lange termijn, en een verhoogd lange-termijnsrisico op CKD. In dit project zullen we analyseren of de inductie van schade aan (nier) mitochondriën tijdens sepsis het risico op CKD en lange termijn sterfte verhoogt.

Doel van het onderzoek

Hoofddoel

De primaire doelstelling van het huidige project is om de associatie tussen biomarkers studeren voor renale mitochondriale schade in sepsis te associëren met de verandering in de nierfunctie en mortaliteit na sepsis.

Secundaire doelstelling (en)

De secundaire doelstellingen van het huidige project zijn:

- om de associatie tussen biomarkers voor renale mitochondriale schade in sepsis met het optreden van cardiovasculaire events, co-morbiditeit, kwaliteit van leven en functionele status na sepsis te bestuderen
- om de associatie tussen sepsis ernst en de inductie van nier- en systemische mitochondriale schade te bestuderen.
- om de associatie tussen sepsis ernst en de inductie van nier- en systemische DNA-schade te bestuderen.
- om de associatie tussen systemische mitochondriale schade in sepsis met (verandering in) de nierfunctie, cardiovasculaire / renale risicofactoren, cardiovasculaire events, co-morbiditeit, kwaliteit van leven, gezondheid / functionele status en mortaliteit na sepsis te bestuderen
- om de associatie tussen sepsis ernst en de (verandering in) de nierfunctie, cardiovasculaire risicofactoren / nier-, hart- en vaatziekten, co-morbiditeit, kwaliteit van leven, functionele status en mortaliteit na sepsis te bestuderen.

Daarnaast zullen de volgende doelstellingen worden bestudeerd in de leeftijd van personen (dat wil zeggen > 65 jaar):

- onderzoeken of patiënten met delirium een afwijkende functionele status tonen, en of dit geassocieerd kan worden met het aantal circulerende immuuncellen, vergeleken met patiënten die geen delirium ontwikkelen.

- om de associatie tussen perifere cytokine niveaus en delier bestuderen
- de associatie tussen het optreden van een delier te bestuderen tijdens sepsis met het optreden van cardiovasculaire events, co-morbiditeit, kwaliteit van leven, functionele status en mortaliteit na sepsis.

Onderzoeksofzet

Deze studie is opgezet als een prospectieve cohort studie met een follow-up van 2 jaar op de spoedeisende hulp. Het doel van het project is te onderzoeken of sepsis leidt tot mitochondriale schade, die op zijn beurt de verhoogde cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit onder 'sepsis survivors' kan verklaren. Daartoe zullen 100 patiënten die via de spoedeisende hulp opgenomen worden vanwege een infectie, geïncubeerd worden in de studie. Een controlegroep bestaat uit proefpersonen uit de PREVEND database (data reeds aanwezig), welke gematched zijn op leeftijd, geslacht en nierfunctie (KDIGO CKD). De studie wordt uitgevoerd als een pilotstudie, omdat er onvoldoende gegevens bekend over de surrogaat markers voor mitochondriële (DNA) schade biomarkers die wordt gemeten op een voeding analyse. Deze pilot studie zal het nodig zijn om een **power analyse te maken voor een grotere latere studie gegevens te verzamelen. Naast de waarden van de surrogaat markers voor mitochondriële (DNA) schade, zal dit onderzoek ook diverse andere parameters ten behoeve van statistische analyse opnemen. Deze parameters worden gebruikt om correlaties of verstoringen op te sporen. De parameters worden in de volgende paragrafen en (waar mogelijk) worden onttrokken medisch dossier van de patiënt.

Groepen:

1. opgenomen met infectie (n = 100)
2. gematchte controlegroep (n = 100)

Inschatting van belasting en risico

Studiedeelnemers wordt gevraagd om bloed te geven door middel van een (minimaal invasieve) venapunctie en urine af te staan op twee verschillende tijdstippen tijdens het verblijf in het ziekenhuis, evenals op drie verschillende tijdstippen tijdens bezoeken aan de polikliniek na ontslag uit het ziekenhuis. Het verzamelen van bloedmonsters wordt zoveel mogelijk gecombineerd met de tijdstippen voor het verzamelen van bloed voor de normale routine onderzoeken, om het ongemak zoveel mogelijk te beperken voor de studiedeelnemer. Voor het verzamelen van bloed/urine tijdens follow-up, en mogelijk ook meer tijdstippen afhankelijk van het moment van ontslag uit het ziekenhuis, dient de studiedeelnemer naar het de polikliniek te komen. Studiedeelnemers kunnen profiteren van deelname aan de proef door de bijkomende follow-up en eventuele behandeling van potentiële risicofactoren voor (fatale), hart- en vaatziekten en nierziekten, als die zich voor doen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 AV
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 AV
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 patiënten, tussen de 18 en 85 jaar oud
- Vermoeden van een long- of urineweginfectie, met of zonder sepsis op basis van de derde internationale consensus definities van sepsis

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

- Aangeboren mitochondriale ziekten
- Niertransplantatiepatiënten
- Nierdialyse
- Leverfalen (Child Pugh C)
- Hepatorenal syndroom

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	10-10-2017
Aantal proefpersonen:	100
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-05-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	NL60061.042.16