

Vermindering van contrast-geïnduceerde nierschade door middel van ischemisch preconditionering op afstand

Gepubliceerd: 16-10-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Aantonen dat door middel van ischemische preconditionering op afstand contrast-geïnduceerde nierschade kan verminderen in patiënten met een verhoogd risico op CIN (conform CBO richtlijn) naast de toepassing van pre- en posthydratie.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Nefropathieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON37244

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RIPCIN studie

Aandoening

- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

contrast geïndiceerde nierschade, contrast geïnduceerde nefropathie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Cook medical, Aortic interventions

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: contrast-nefropathie, ischemische preconditionering

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering van de serum creatinine waarde van baseline (dag vóór contrasttoediening) naar 48 uur na contrasttoediening.

Secundaire uitkomstmaten

-Verandering van nierschade markers in bloed en urine van baseline naar 24 uur en/of 48 uur na contrasttoediening

-Incidentie van CIN (>25% stijging van serum creatinine waarde)

-overlijden, rehospitalisatie en/of hemodialyse binnen 6 weken na contrast toediening

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Jodium-houdende contrast-media worden vaak gebruikt bij diagnostische en therapeutische procedures. Het aantal procedures waarbij jodium-houdend contrast wordt gebruikt ligt momenteel in Nederland op ongeveer 1 miljoen per jaar en de verwachting is dat dit aantal in de nabije toekomst nog behoorlijk zal toenemen. Hoewel in toenemende mate laag osmolair in plaats van hoog osmolair jodium houdend contrast wordt gebruikt, wordt acute nierinsufficiëntie nog regelmatig gezien als complicatie van het gebruik van jodium houdend contrast. Deze zogenaamde contrast-geïnduceerde nefropathie (CIN) is gedefinieerd als een toename van > 25% in serum creatinine binnen 72 uur na contrast toediening zonder de aanwezigheid van een andere oorzaak. CIN is geassocieerd met een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit.

Recent is een CBO richtlijn omtrent het gebruik van jodium houdend contrast ontwikkeld. Alle patiënten die jodium houdend contrast krijgen toegediend moeten worden gescreend op risicofactoren voor CIN en tevens dient de nierfunctie te worden bepaald (estimated glomerular filtration rate op basis

van de MDRD formule). Hoog risico patiënten moeten 8-20 uur voorafgaand aan de contrast toediening worden opgenomen ten behoeve van infusie met fysiologisch zout. Tevens dient 48-72 uur na de procedure de nierfunctie opnieuw te worden bepaald. Ondanks deze behandeling van hoog-risico patiënten is de incidentie van CIN nog altijd 2-5% in deze populatie.

Hoewel het exacte mechanisme van CIN nog altijd moet worden opgehelderd, lijkt ischemie van de medulla een belangrijke rol te spelen. Het buitenste deel van de medulla is een gebied met een hoge zuurstofbehoefte en ligt op afstand van de vasa recta die de medulla van bloed voorzien. Contrast geïnduceerde vasoconstrictie van de vasa recta draagt in belangrijke mate bij aan het optreden van CIN door ischemie-reperfusie schade van de medulla. Daarnaast hebben contrast media mogelijk ook direct toxische effecten op de tubulus cellen van de nier met veranderde mitochondriële functie en apoptose als gevolg.

Ischemische preconditionering is een fenomeen dat voor het eerst in 1986 door Murrey werd beschreven; kortdurende ischemie van het myocard verminderd ischemie-reperfusie schade ten gevolge van een langdurige ischemische stimulus van het myocard. Later werd door Pryzklenk beschreven dat het beschermende effect van deze ischemische preconditionering ook optrad wanneer hiervoor een orgaan of weefsel wordt gebruikt op afstand van het orgaan of weefsel dat de langdurige ischemie ondergaat. Remote Ischemic PreConditioning (RIPC) met een extremiteit als *remote* orgaan is eenvoudig, veilig en goedkoop toepasbaar in de klinische situatie. In grote lijnen wordt verondersteld dat vanuit het *remote* orgaan een humoraal en/of neurogeen signaal wordt overgebracht naar het orgaan dat wordt blootgesteld aan langdurige ischemie. In ons experimentele model voor ischemie-reperfusie schade van de nier met de achterpoten als *remote* orgaan is gebleken dat de opiaatreceptor hierbij een belangrijke rol speelt. Andere humorale mediators die mogelijk betrokken zijn, zijn onder andere bradykinine, endocannabinoïden en stikstof oxide. In het doelorgaan wordt binnen enkele minuten via intracellulaire signaaltransductie de doorlaatbaarheid van de mitochondriële membraan verlaagd, waardoor de cel gedurende enkele uren beter beschermd is tegen oxidatieve stress.

Uit ons eigen preklinisch onderzoek is gebleken dat door ischemische preconditionering op afstand met een extremiteit als *remote* orgaan, ischemie-reperfusie schade van de nier significant werd verminderd. Een recente retrospectieve cohort studie door Whittaker et al. heeft laten zien dat meerdere ballon inflaties tijdens coronair angioplastiek (als een remote stimulus) het risico op contrast-nefropatie zou kunnen verminderen. Verder is recent een gerandomiseerde pilot studie verschenen waarin RIPC de kans op CIN significant verminderde in hoog-risico patiënten die een electieve coronair angiografie ondergingen. In deze laatste studie is echter een groep patiënten geïnccludeerd met een zeer hoge prevalentie van CIN (40%). Om de vraag te beantwoorden of RIPC ook een relevante bescherming naast de standaard pre- en posthydratie geeft in een groep patiënten met een minder hoge voorafkans op

CIN, willen wij een gerandomiseerde studie uitvoeren bij patiënten met een verhoogd-risico op CIN (circa 5%). Hiervoor zullen patiënten worden geïncubeerd die een diagnostische en/of therapeutische interventie met intravasculair contrast ondergaan binnen de afdeling Heelkunde (divisie Vaat- en Transplantatiechirurgie) en Interventieradiologie van het UMC St Radboud.

Doel van het onderzoek

Aantonen dat door middel van ischemische preconditionering op afstand contrast-geïnduceerde nierschade kan verminderen in patiënten met een verhoogd risico op CIN (conform CBO richtlijn) naast de toepassing van pre- en posthydratie.

Onderzoeksopzet

Het betreft een single-center (RUNMC), geblindeerd en gerandomiseerd onderzoek. Inclusie zal plaatsvinden na het verkrijgen van informed consent door de behandelend arts van de Afdeling Heelkunde. 76 gesloten enveloppen zullen worden gebruikt om op gerandomiseerde wijze de opeenvolgende patiënten met een 1:1 ratio te verdelen in de controle (sham preconditionering) en experimentele (ischemische preconditionering) groep.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Nadat informed consent is verkregen gaat de onderzoeker na bij de afdeling (interventie)radiologie waar (angio- operatie- of CT-kamer) en wanneer de diagnostische en/of therapeutische interventie met jodiumhoudend contrastmedium gepland staat. De onderzoeker is aanwezig op de angio- of operatiekamer danwel de CT-voorbereiding om de sham preconditionering of RPC stimulus vlak voor contrasttoediening uit te voeren. RPC wordt toegediend door 4 cycli van 5 minuten inflatie en 5 minuten deflatie van een standaard bloeddrukmanchet rond de bovenarm met een druk van de actuele systolische bloeddruk plus 50 mmHg. Sham preconditionering wordt op dezelfde wijze uitgevoerd als de RPC stimulus, waarbij de manchet wordt opgeblazen tot de actuele diastolische bloeddruk. De onderzoeker zorgt ervoor dat de inflatiedruk niet zichtbaar is voor zowel de patiënt als de (interventie)radioloog. Het verzamelen van de patiëntkarakteristieken, nierfunctiegegevens en het verwerken en opslaan van de urine monsters zijn taken die door de onderzoeker (ongeblindeerd) zullen worden gedaan.

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

Er dient één vragenlijst te worden ingevuld (10-15 minuten). De twee extra bloedafnames gebeuren bij het prikken danwel verwijderen van het infuus dat wordt ingebracht voor pré- en posthydratie. De derde bloedafname op dag 2 is conform CBO richtlijn en valt derhalve ook binnen de standaardbehandeling. Het verzamelen van de twee urinemonsters gebeurt tijdens de opname op de dag vóór

en na contrasttoediening. Als blijkt dat er sprake is van CIN (>25% stijging in serum creatinine) dan wordt de patiënt door de onderzoeker opgeroepen voor een bezoek aan de contrastpoli (UMC St Radboud) om na te gaan welke verdere maatregelen er eventueel moeten worden genomen.

Risico:

Een RIPC stimulus door middel van herhaalde insufflaties van een bloeddrukmanchet rond de bovenarm wordt als veilig beschouwd en voor zover wij hebben kunnen nagaan zijn hiervan geen complicaties beschreven.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert grooteplein zuid 10 route 690
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert grooteplein zuid 10 route 690
Nijmegen 6525 GA
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)

Inclusiecriteria:

- Interventies met toediening van naar verwachting > 100 mL intravasculair contrast zoals:
 - Thoracic Endovascular Aortic Repair (TEVAR)
 - Endovascular Aortic Repair (EVAR)
 - Digital Subtraction Angiography (DSA)
 - Percutaneous Transluminal Angioplasty (PTA)
 - Percutaneous Intentional Endovascular Revascularisation (PIER)
 - Carotid Artery Stenting (CAS)
 - Percutaneous coiling/embolisation procedures
 - Computed Tomographic Angiography
- Verhoogd risico op CIN (conform CBO richtlijn):
 - eGFR <45ml/min
 - eGFR <60ml/min en diabetes
 - eGFR <60ml/min en 2 additionele risicofactoren (perifeer vaatlijden, hartfalen, >75 jaar, anemie (Ht<0,39 voor mannen en <0,36 voor vrouwen), dehydratie, diuretica en/of NSAID gebruik).;
- Informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Leeftijd < 18 jaar
- Hemo- en peritoneaal dialyse
- Gelijktijdige deelname aan een andere interventionele studie
- Percutane coiling/embolisatie procedures van de nier

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep

Doel: Preventie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 17-10-2012
Aantal proefpersonen: 76
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-10-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	NL41890.091.12