

Complement activatie na darm ischemie-reperfusie (GI I/R) schade in de mens

Gepubliceerd: 26-06-2006 Laatste bijgewerkt: 21-05-2024

Doel van dit onderzoek is om cellulaire schade, de activatie van het complement systeem en inflammatoire veranderingen veroorzaakt door ischemie en reperfusie van de humane dunne darm en dikke darm te bestuderen. Het tweede doel van dit onderzoek is...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Maagdarmselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON38154

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Complement activatie na GI I/R

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Darm ischemie/reperfusie; 'darminfarct'

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Complement, Darm, Humaan, Ischemie/reperfusie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Ten eerste wordt cellulaire schade (o.a. I-FABP, L-FABP, ILBP, ZO-1) vergeleken in weefsel dat enige tijd ischemie en reperfusie heeft ondergaan met weefsel dat geen ischemie-reperfusie heeft ondergaan.

Ten tweede wordt complement activatie (o.a. MBL, TCC) vergeleken in weefsel dat enige tijd ischemie en reperfusie heeft ondergaan met weefsel dat geen ischemie-reperfusie heeft ondergaan.

Ten derde wordt inflammatie (o.a. Calprotectine, MPO, NGAL) vergeleken in weefsel dat enige tijd ischemie en reperfusie heeft ondergaan met weefsel dat geen ischemie-reperfusie heeft ondergaan.

Ten vierde wordt darmpermeabiliteit, gemeten aan de hand van de translocatie van lactulose en l-rhamnose, bepaald voor en net na ischemie, alsmede na 30 en 120 minuten reperfusie.

Ten vijfde wordt macroscopische mucosale schade gevisualiseerd met behulp van een endovideocapsule. Mucosale veranderingen worden beoordeeld in samenwerking met een Maag-Darm-Leverarts.

Ten zesde zullen genexpressie patronen geanalyseerd worden om aangrijpingspunten voor preventie en therapie te identificeren.

Secundaire uitkomstmaten

NVT

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Gastro-intestinale ischemie-reperfusie (GI I/R) schade vindt plaats als de darm tijdelijk geen bloed ontvangt en als de terugkeer van bloed gevolgd wordt door een inflammatoire respons. GI I/R blijft een vaak voorkomend groot klinisch probleem (mede als gevolg van het gebrek aan diagnostische markers en therapie) met een mortaliteit tussen de 60-80% voor patiënten met acute mesenteriaal trombose. Ook speelt dunne- en dikkedarmischemie een belangrijke rol in de ontwikkeling van orgaanfalen na trauma en sepsis en is het een cruciale factor die een rol speelt bij de ontwikkeling van postoperatieve complicaties na grote abdominale en (cardio)vasculaire chirurgie.

Recente proefdierstudies, die gebruik maakten van knock-out muizen voor complement, lieten zien dat complement activatie een belangrijke rol speelt in het ontstaan van ontsteking en weefselschade na GI I/R. Teneinde de rol van complement activatie na humane GI I/R schade op te helderen, wordt complement activatie peroperatief bestudeerd in de humane darm na I/R. De lokale inflammatie, onder andere gekenmerkt door complement activatie, is belangrijk om de I/R geïnduceerde schade op te ruimen, echter ontsporing van de inflammatoire respons kan leiden tot ernstige complicaties.

Deze verergerde inflammatoire respons kan uitgelokt worden door de translokatie van pro-inflammatoire stoffen, zoals endotoxinen, vanuit de darm naar de circulatie. Dit kan gebeuren doordat de darmbarriere beschadigd is geraakt door ischemie en reperfusie. Daarom is het ook van belang om de effecten van darm I/R op de permeabiliteit van de darm te onderzoeken.

Ten slotte is het belangrijk om, naast de moleculaire mechanismen die belangrijk zijn in de pathofysiologie van dunne darm-IR, ook inzicht te krijgen in de macroscopische mucosale veranderingen die plaatsvinden tijdens dunne darm-IR. Inzicht in deze veranderingen is belangrijk, omdat dit de vroegdiagnostiek van darm-IR, middels endoscopie, kan verbeteren. Dit is direct van klinisch groot belang.

Doel van het onderzoek

Doel van dit onderzoek is om cellulaire schade, de activatie van het complement systeem en inflammatoire veranderingen veroorzaakt door ischemie en reperfusie van de humane dunne darm en dikke darm te bestuderen.

Het tweede doel van dit onderzoek is het bestuderen van de veranderingen in de barrièrefunctie tijdens ischemie en reperfusie van de humane dunne en dikke darm.

Het derde doel van dit onderzoek is om de macroscopische mucosale veranderingen die plaatsvinden tijdens dunne darm-IR te karakteriseren.

Als laatste willen wij de gevolgen van IR op gen expressie patronen in de darm onderzoeken om potentiële aangrijpingspunten voor preventie en therapie te

identificeren.

Onderzoeksopzet

In deze studie zullen de effecten van GI I/R onderzocht worden. Derhalve zal bloed en weefsel verzameld worden gedurende grote buikchirurgie. Tijdens enkele operaties wordt een deel van de darm van de patiënt verwijderd. Voor deze studie zal 3-6 cm van het stukje dunne- of dikke darm dat verwijderd wordt gedurende 15, 30, 45 of 60 min ischemisch worden gemaakt door afklemmen van de aan- en afvoerende vaten in het mesenterium (aa. resp. vv. jejunales) van het stukje darm. Vlak voordat het stukje darm op deze manier ischemisch wordt gemaakt, zullen 2 suikers, te weten lactulose en L-rhamnose, via een injectie in het geïsoleerde stukje darm worden gebracht. Dit wordt gedaan om de permeabiliteit van deze suikers te meten na darm I/R. De mate van translocatie van deze suikers vanuit het darmlumen naar de circulatie is namelijk een goede maat voor de permeabiliteit van de darm. Na de ischemische periode zal de klem worden verwijderd en gedurende de rest van de operatie zal reperfusie worden toegestaan in dit stukje darm (ongeveer 2 uur). De eerder geïdentificeerde afvoerende vaten van de darm stellen ons in staat om bloed af te nemen uit het darmsegmentje van interesse. Om de inflow te bestuderen wordt gebruik gemaakt van arterieel bloed, hetgeen verkregen wordt uit de arteriële lijn die de patient peroperatief sowieso heeft. Bloed monsters zullen worden bestudeerd op de vrijkoming/produktie/verbruik van markers voor cellulaire schade (bv I-FABP, ILBP), inflammatie (cytokinen, neutrofiel activatie producten) en complement eiwitten (bv MBL, TCC), alsmede functionele darmpermeabiliteitsmarkers lactulose en L-rhamnose. Het verwijderde stukje darm zal worden onderzocht met behulp van immunohistochemische analyses, western blot, gen expressie analyse, qPCR, elektronen microscopie en andere relevante technieken.

Een proximale gelegen stukje darm wordt voor het onderzoek gebruikt als interne gezonde controle. Het is van belang dat geen extra weefsel wordt afgenomen voor deze studie en/of dat de operatie niet veranderd; er wordt slechts gebruik gemaakt van stukjes darm die sowieso worden verwijderd gedurende de electieve chirurgische procedure.

In een kleine subgroep van 6 patienten zal is het geïsoleerde darmsegment een kleine camera (endovideocapsule) ingebracht worden, om de macroscopische veranderingen tijdens darm-IR te visualiseren. Deze videocapsule heeft de grootte van een pil, en zal via een kleine incisie proximale van het geïsoleerde darmsegment in het darmlumen geplaatst worden. Het stukje darm waar de incisie is gemaakt is om de videocapsule te plaatsen wordt direct na plaatsing verwijderd om risico's van lekkage van intraluminale inhoud te vermijden. (zie ook figuur in MEC-protocol). IR-geïnduceerde schade wordt bestudeerd door het geïsoleerde darmsegment, waarin de videocapsule zit, bloot te stellen aan 60 minuten ischemie met 120 minute reperfusie, conform het huidige IR-protocol.

Inschatting van belasting en risico

De patienten, die geïncubeerd worden in deze studie zullen allemaal grote abdominale operaties ondergaan met een minimale duur van 2 uur. Aangezien ischemie-reperfusie zal worden toegepast op darmweefsel dat zal worden verwijderd gedurende de operatie, zal dit niet interfereren met de standaard chirurgische zorg. De enige handelingen, die de chirurg zal uitvoeren met betrekking tot deze studie, zijn het isoleren van 3-6 cm darm en het ischemisch maken van dit stukje darm gedurende 15, 30, 45 of 60 min, alvorens de resectie van de rest van de darm zal plaatsvinden, die om medische redenen sowieso zal plaatsvinden. Gedurende de operatie zullen suikers via een injectie in het te isoleren stukje darm worden ingebracht. Direct nadat de suikers zijn geïnjecteerd, wordt het stukje darm waarin het injectie-wondje zit, verwijderd om eventuele lekkage van intraluminale inhoud uit te sluiten. De materialen worden uiteraard steriel aangeleverd. De suikers zijn geregistreerd voor humaan gebruik en zullen protocolair en volgens de eisen bereid worden door de onderzoekers. Bovendien zullen de suikers alleen het stuk darm bereiken dat om operatieve redenen hoe dan ook verwijderd wordt, en zullen dus naar verwachting geen extra risico voor de patiënt opleveren.

De videocapsule wordt geplaatst middels een incisie in de darm, proximaal op het geïsoleerde darmsegment. Direct nadat de videocapsule in situ is, wordt het stukje darm waarin een incisie gemaakt is, verwijderd om lekkage van intraluminale inhoud uit te sluiten. Er wordt voor deze procedure geen extra darm afgenomen. De videocapsule wordt uiteraard steriel aangeleverd.

Gedurende de operatie zal de chirurg bloed prikken uit de vene van het geïsoleerde darmsegment. Deze acties zullen niet substantieel bijdragen aan een verlengde operatieduur. De additionele risico's voor de patienten zijn minimaal en zullen het risico van de operatie niet verhogen. De arteriële lijn, die gebruikt wordt voor het verzamelen van bloed, is onderdeel van standaard zorg door de anaesthesie.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229 ER
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

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
Grote bovenbuik chirurgie
Grote colorectale chirurgie
Hemicolectomie rechts

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

We zullen geen patienten includeren met bekende inflammatoire darmziekten (IBD) vanwege de pre-existente effecten van deze aandoening op de inflammatoire toestand van de darm. Acute grote abdominale chirurgische procedures zullen niet worden geincludeerd vanwege mogelijke pre-existente effecten van het acute trauma of bloeding op de darm. We zullen geen patienten includeren, die geen informed consent hebben ondertekend.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 01-11-2006

Aantal proefpersonen: 139

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-06-2006

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-07-2007

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-05-2008

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-08-2008

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2012
Soort:	Amendement
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
CCMO	NL12407.068.06