

Arginine en Stikstof (NO) metabolisme tijdens fractuurgenezing en non-union ontwikkeling- vroege prognostische markers

Gepubliceerd: 03-03-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Primaire doel van het onderzoek: Het arginine-NO metabolisme tijdens normale en disfunctionele fractuurgenezing te onderzoeken. Secondary doel: onderzoeken of verschillen of afgenomen arginine en NO concentraties tijdens botgenezing als prognostische...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39646

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Arginine en NO vroege prognostische markers voor non-union ontwikkeling

Aandoening

- Breuken

Synoniemen aandoening

niet genezende botbreuk, non-union

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Algemene Heelkunde

Overige ondersteuning: ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: arginine, fractuurgenezing, non-union, stikstof (NO)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat:

De arginine, citrulline en ornithine en stikstof concentraties in het plasma en bot bij normale en afwijkende fractuurgenezing.

Secundaire uitkomstmaten

.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Non-union, ofwel een uitblijvende fractuurgenezing, waarbij een zodanige stoornis is opgetreden dat spontane consolidatie niet meer verwacht kan worden, is een ernstig, invaliderend probleem voor de patiënt met een botbreuk. Veelvuldig zijn meervoudige operaties nodig, waarbij een optimale functionaliteit/botgenezing niet altijd mogelijk is. Een adequate fractuurgenezing en dus botmetabolisme is met name afhankelijk van de beweeglijkheid van de fractuurdelen na de operatie en de bloedtoevoer. In het algemeen treedt een non-union bij 5-10% van de fractures op, waarbij deze frequentie aanzienlijk hoger kan zijn bij ernstig extremiteitenletsel bij hoog risico patiënten.

Stikstofmonoxide (NO) is een stof die wordt gevormd uit het aminozuur (=bouwstof van eiwit) L-arginine door het enzym NOS. cNOS is een type enzym dat continu aanwezig is in onder andere de vaatwand. Daarnaast wordt NO gevormd door iNOS, een enzym waarvan de productie wordt gestimuleerd door stoffen die vrijkomen bij een ontsteking. Uit recent onderzoek is gebleken dat bij het botmetabolisme en bloedtoevoer arginine en NO een belangrijke rol spelen. Sommige studies suggereren dat NO een bifasisch effect heeft op botgenezing. Hoge concentraties NO inhiberen de botresorptie door onderdrukking osteoclast vorming en onderdrukking van het resorberende vermogen van osteoclasten, waar lage concentraties van cytokinen-geïnduceerde NO de botresorptie versterken. In lijn hiermee is de inhibitie van de groei en differentiatie van osteoblasten door hoge concentraties NO, waar lage concentraties de normale groei en functie

van osteoblasten reguleren. Suppletie van arginine verbeterde de botgenezing bij normale fracturen. Mogelijk zou suppletie van arginine de genezingskans van een non-union kunnen verbeteren. Dit laatste is afhankelijk van de mate waarin het arginine-NO metabolisme verstoord is bij mensen met een non-union. Uit recente analyses van het botgruis en de plasma concentraties van arginine van non-union patienten blijkt dat er inderdaad sprake is van afwijkende arginine en metaboliëten concentraties in vergelijking met controle patienten. Echter de bloedafname vind plaats rond de operatie en geeft geen indicatie van eerdere concentraties, hetgeen alleen een momentopname betreft. Aangezien de ontwikkeling van een non-union vaak multiple operaties met zich meebrengt en dus een extra belasting voor de patient en het zorgstelsel, is vroege diagnostiek een pre.

Doel van het onderzoek

Primaire doel van het onderzoek:

Het arginine-NO metabolisme tijdens normale en disfunctionele fractuurgenezing te onderzoeken.

Secondary doel:

onderzoeken of verschillen of afgenomen arginine en NO concentraties tijdens botgenezing als prognostische marker gebruikt kunnen worden voor het ontwikkelen van een non-union.

Onderzoeksvraagstellingen

1. Wat zijn de vernaderingen in het arginine en NO metabolisme in het begin van de fractuurgenezing in de mens?
2. kunnen verstoringen in de arginine en NO concentraties gebruikt worden als prognostische markers voor het ontwikkelen van een non-union of voor een normaal genezingsproces aan te tonen?
3. Zijn er schommelingen aanwezig in het arginine-No metabolisme tijdens fractuurgenezing, die mogelijk gebruikt kunnen worden als therapeutische interventiepunten in de toekomst?

Hypothese

Vroege detectie van verstoringen in het arginine en stikstof metabolisme tijdens fractuur genezing zijn een goede prognostische marker voor het ontwikkelen van een non-union

Onderzoekopzet

Prospectief observationele studie met een duur van 2 jaar.

Gaarne willen wij gedurende een periode van 1 jaar alle fractuurpatienten met een fractuur van het femur of de tibia op de SEH includeren voor follow up. Een buisje bloed van 5 ml zal na informed consent op de SEH afgenomen worden en

daarna bij de controle afspraak op de poli. De arginine en metaboliet niveaus zullen hierin bepaald worden. de patient zal gedurende de daarop volgende periode gevolg worden tot en met de fractuur genezing of een non-union ontwikkeling. Indien de patient een extra operaties moet ondergaan, zal nogmaals 1 buisje bloed afgenomen worden en een beetje botgruis voor aminozuur bepalingen.

In totaal zullen er maximaal 7 buisjes bloed afgenomen worden gedurende een periode van 1 jaar.

The onderzoeksopzet ziet er als volgt uit

1. Na inclusie, worden de baseline demografische details geregistreerd, inclusief de Injury Severity Score.
2. Tijdens de operatie zal het botgruis dat via intramedullary reaming verkregen wordt, verzameld worden in in vloeibare stiftstof bewaard worden. het reamen en het oogsten van botgruis behoort tot de normale operatieprocedures.
3. In patienten met een bovenbeensfractuur zal een klein stukje van de spier afgenomen worden ter hoogte van de fractuur delen.
4. Bij 8 Patienten met een bovenbeensfractuur zal met behulp van infusie van stabiele isotopentracer de botturnover gemeten worden.
5. Een bloed samples (5 mL veneus bloed) zal afgenomen worden voor het bepalen van de aminozuurconcentraties in het plamsa tijdens de eerste operatie, waarna dit na de operatie iedere dag herhaald wordt, totdat de patient ontslagen wordt uit het ziekenhuis. (5mL veneus bloed per dag).
6. Alle patienten zullen volgens standaard protocol opgevolgd / gecontroleerd worden . het ontwikkelen van een vertraagde geezing f een non-union of een herfractuur zal genoteerd worden.
7. Bloed samples zullen tijdens de standaard policontroles afgenomen wordern op enkele tijdstippen, nl:
 - 4 weken na de eerste operatie
 - 3 maanden na de eerste operatie
 - 6 maanden na de eerste operatie
8. Tijdens een tweede operatie zal ook nog 1 buisje bloed en bot afgenomen worden:
 - A. Patienten met een non-union voor het ondergaan van een heroperatie, of
 - B. Patienten die na een normale genezing het verwijderen van het osteosynthese materiaal ondergaan

Inschatting van belasting en risico

Aangezien de proefpersonen alleen een venapunctie zullen ondergaan, worden er geen extra risico's of overmatige belasting, verwacht door deelname aan dit onderzoek. Patienten met een bovenbeensbreuk ondergaan tevens een spierbipt, waarbij een klein risico op hematoomvorming en nabloeding.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

P. Debyelaan 25
Maastricht 6202AZ
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

P. Debyelaan 25
Maastricht 6202AZ
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)

1. Geschreven informed consent
2. Leeftijd > 18 jaar
3. Patient met een fractuur van het femur of tibia waarvoor een primaire chirurgische procedure gedaan wordt, waarin botdebris verkregen wordt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patienten met een fractuur in de recente medische voorgeschiedenis (resulteert in verstoringen van het arginine-NO metabolisme)
2. Infectieuze complicaties, zoals geïnfecteerde pseudo-arthrose (infecties veroorzaken een afgenomen arginine productie, hetgeen mogelijk resulteert in een verstoorde fractuurgenezing)
3. Chronisch corticosteroïde gebruik (onderdrukt het immuunsysteem) of het gebruik van nitrovasodilerende medicatie (verbetert het NO metabolisme) .
4. Patienten met ernstige metabole stoornissen (lever, en nier insufficiëntie, diabetes).
5. Patienten met metastasen, haematologische maligniteiten of chemotherapie (resulteert in stoornissen in het arginine-NO metabolisme)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 29-03-2010

Aantal proefpersonen: 100

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-03-2010

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-05-2010
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-04-2015
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
ClinicalTrials.gov	NCT01070576
CCMO	NL30839.068.09