

Langdurige normotherme machineperfusie van nieren ter bevordering van regeneratie

Gepubliceerd: 09-04-2021 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Primaire doelstelling: de klinische veiligheid van PNMP tot 6 uur testen als een modaliteit om de kwaliteit te kunnen beoordelen en weefselherstel te bevorderen in ex-situ donornieren voorafgaand aan transplantatie. Secundaire doelstelling (en): het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52366

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PROPER

Aandoening

- Nefropathieën
- Nieren en urinewegen therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

niertransplantatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Nierstichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: niertransplantatie, normotherme, perfusie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire klinische uitkomst is de veiligheid van PNMP van DCD-nieren tot 6 uur, gedefinieerd als afwezigheid van SUSAR's en ten minste vergelijkbare secundaire uitkomsten 1 maand na transplantatie zoals die verwacht wordt bij niertransplantaties bij donoren en ontvangers met dezelfde karakteristieken, gebaseerd op een historische cohort.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire klinische eindpunten zijn:

1. Glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) op 1, 3 en 6 maanden na transplantatie.
2. Transplantaatoverleving en overleving van de ontvanger tot 6 maanden na transplantatie.
3. Vertraagde transplantaatfunctie (delayed graft function, DGF) gedefinieerd als post-operatief noodzaak voor dialyse na transplantatie gedurende de eerste 7 dagen na transplantatie.
4. Primaire niet-functie (PNF) gedefinieerd als permanent gebrek aan transplantaatfunctie die onmiddellijk na transplantatie begint.
5. Weefselbiopt bewezen afstoting.
6. Nierfunctie gedefinieerd door de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) volgens de 4-variabele Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)-vergelijking op dag 7 en 1, 3 en 6 maanden na transplantatie.
7. Bijwerkingen.

8. Postoperatieve complicaties ingedeeld volgens de uitgebreide complicatie-index. Speciale aandacht zal worden gegeven aan vooraf gedefinieerde infectieuze complicaties en de totale gebruiksduur en cumulatieve doses antibiotica.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een niertransplantatie is de meest effectieve en kostenefficiënte behandeling voor patiënten met eindstadium nierfalen. Hoewel de resultaten van transplantaties zijn verbeterd, wat voor een grotere vraag naar niertransplantaties heeft geleid, is de beschikbaarheid van donororganen van goede kwaliteit gestagneerd. Als reactie op deze toenemende ongelijkheid tussen het aantal donororganen dat beschikbaar is voor transplantatie en het aantal patiënten op de wachtlijst, is er een toename in het gebruik van nieren van marginale kwaliteit. Tot op heden worden steeds meer donornieren getransplanteerd van oudere donoren met comorbiditeit, d.w.z. *extended criteria donors* (ECD) en donoren na harstilstand (donation after cardiac death, DCD). Het is bekend dat deze nieren een inferieure transplantaatfunctie en overleving hebben.

Tot op heden is de keuze om een donornier voor transplantatie te accepteren of af te wijzen gebaseerd op een aantal klinisch criteria, maar de invloed van de verschillende risicofactoren is niet duidelijk en klinici hebben behoefte aan nauwkeurigere criteria om het orgaan te beoordelen. De hoeveelheid afgekeurde organen van deze donoren met een hoger risico op falen is waarschijnlijk onnodig hoog, terwijl andere nieren die momenteel geschikt worden geacht, mogelijk nooit functioneren in de ontvanger (primaire non-functie).

Normotherme machine perfusie (NMP) als ex-situ preservatie methode is een veelbelovende beschermingsstrategie voor het orgaan wat in toenemende mate wordt toegepast in klinische onderzoeken. NMP houdt in dat de nier wordt geperfundeed met verwarmde, geoxygeneerde rode bloedcel (RBC) perfusievloeistof om fysiologische omstandigheden te simuleren. Vooruitgang in het langer preserveren kan de behandeling van donornieren mogelijk maken met therapeutische interventies tijdens NMP van marginale donornieren die anders ongeschikt zouden zijn voor transplantatie. Hierdoor kan utilisatie van donornieren toenemen, waardoor de wachtlijst voor transplantatie afneemt. In deze studie wordt langdurige (> 1 uur) NMP (prolonged normothermic machine perfusion, PNMP) onderzocht, wat het extra voordeel heeft dat het een venster

creëert voor ex-vivo regeneratie van marginale donornieren en om de levensvatbaarheid van het transplantaat beter te testen. Het meest uitgesproken effect van PNMP kan worden verwacht in deze marginale nieren, die aanzienlijke schade zullen hebben opgelopen voordat PNMP wordt gestart.

Voor transplantaties bij patiënten is nog geen PNMP-preservatie toegepast. In onze preklinische studie met het PROPER-protocol in beide deelnemende centra (LUMC en UMCG) hebben we met succes gedurende minimaal 6 uur in totaal 24 donornieren geperfundeerd die als niet-transplantabel worden beschouwd. In dit proces hebben we eerder toegepast protocol 1 uur NMP aangepast aan het perfusaat dat optimaal langdurige NMP mogelijk maakte (het PROPER-protocol genoemd). Een uurlijkse analyse van gestandaardiseerde parameters van functie, schade en reparatie werd uitgevoerd zonder extra schade aan het orgaan. Concluderend, in de voorbereidende fase van de PROPER-studie hebben we ervaring opgedaan in PNMP, het protocol geoptimaliseerd en de nodige logistiek opgezet om door te gaan naar en de klinische fase van PROPER.

Het primaire doel van deze huidige klinische studie is het bepalen van de veiligheid van PNMP tot 6 uur in de nieren van DCD-donoren. Bovendien zullen we onderzoeken of PNMP een betere beoordeling en transplanteerbaarheid van DCD-nieren mogelijk maakt en inderdaad een beter platform biedt voor reconditionering en regeneratie.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: de klinische veiligheid van PNMP tot 6 uur testen als een modaliteit om de kwaliteit te kunnen beoordelen en weefselherstel te bevorderen in ex-situ donornieren voorafgaand aan transplantatie.

Secundaire doelstelling (en): het monitoren van standaard en nieuwe nierfunctieparameters terwijl het donornier normotherm wordt geperfundeerd om te helpen bij het identificeren van een reeks markers die voorspellend zijn voor de kwaliteit van de donornier.

Onderzoeksopzet

De PROPER-studie is opgezet als een klinische veiligheidsstudie. Het zal worden uitgevoerd in twee transplantatiecentra, namelijk het LUMC en het UMCG. In beide centra zijn hier voorafgaand in een preklinische studie met afgekeurde donornieren de optimale condities voor PNMP ontwikkeld. De NMP-procedures vinden plaats in een daarvoor bestemde ruimte op de operatiekamerafdeling, d.w.z. de Organ Preservation and Regeneration (OPR) -kamer. De NMP-procedures worden onder steriele omstandigheden uitgevoerd door een chirurg en de plaatselijke onderzoeker. Na hypotherme machine perfusie (HMP) tijdens het transport van de donornier, hetgeen in Nederland standaard is, zullen in totaal $n = 18$ (achttien) donornieren voorafgaand aan transplantatie PNMP ondergaan.

Een cohort van n = 6 (zes) DCD-nieren zal 1 (één) uur NMP ondergaan en vervolgens worden getransplanteerd. Zodra dit succesvol is afgerond, wordt de NMP-periode van 1 (één) uur verlengd tot 3 (drie) uur (PNMP3) en worden nog eens n = 6 (zes) nieren getransplanteerd. Na een succesvolle evaluatie van de resultaten na PNMP3 zullen nog eens n = 6 (zes) nieren worden onderworpen aan n = 6 (zes) uur PNMP (PNMP6).

Vanuit een veiligheidsperspectief zullen we, voordat we overgaan van NMP1 naar PNMP3, bepalen dat er geen SUSAR's zijn opgetreden en dat tenminste er vergelijkbare secundaire uitkomsten zijn behaald 1 maand na transplantatie, zoals die verwacht worden van niertransplantaties met vergelijkbare donor en ontvanger kenmerken, gebaseerd op een historische gematchte cohort. Evenzo zal de stap van PNMP3 naar PNMP6 moeten voldoen aan ten minste vergelijkbare resultaten als het vergelijkbare historische cohort.

Inschatting van belasting en risico

De minimale potentiële risico's en lasten voor patiënten in deze studie die mogelijk kunnen ontstaan te gevolge van de interventie die in deze studieverband wordt uitgevoerd zijn: tijdens de (langdurige) NMP zelf en het aanvullend weefselbiopt die wordt afgenomen.

Voor de (P)NMP zelf, heeft de groep van Hosgood et al. aangetoond dat 1-uur NMP op een veilige manier kan worden uitgevoerd. Vergelijkbare resultaten worden verwacht in deze studie. NMP wordt echter uitgevoerd met behulp van een machine, die tijdens de perfusie een technisch defect kan vertonen. Als er zich een technische storing voordoet, gaat er een alarm af en kan de nier direct van de machine worden gehaald door de chirurg op een steriele wijze. Het orgaan wordt onmiddellijk gespoeld met UW-koeloplossing tot 4 ° C, zoals het geval is bij koude opslag volgens de standaard. Deze risico van NMP wordt minimaal geacht.

Een andere factor is de timing van de transplantatie. Theoretisch kan de start van de transplantatie worden uitgesteld met minimaal 1 uur en maximaal 6 uur door deelname aan dit onderzoek. Hoewel het streven is om de tijd van koude ischemie te beperken, komt het vrij vaak voor dat niertransplantaties om logistieke redenen een paar uur worden uitgesteld. De verwachting is daarom dat het reguliere interval wat nodig is voor logistieke voorbereidingen (op de operatiekamerafdeling of wanneer dialyse nodig is voor transplantatie) gelijktijdig met de PNMP zal plaatsvinden en dat de toepassing van het PROPER-protocol niet zal bijdragen aan significante vertraging van de operatie.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Volwassen patiënten die een niertransplantatie ondergaan in het LUMC (Leiden) of UMCG (Groningen) worden geïnccludeerd in dit onderzoek. Alleen donornieren van Maastricht Type III en V (gecontroleerde) donoren na circulatoire arrest (donation after cardiac death, $n = 18$) worden geïnccludeerd. Criteria voor ontvangers zijn onder meer een eerste niertransplantatie van een enkel orgaan in een deelnemend centrum.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Ontvangers van tweede of daarop volgende, ABO / HLA-incompatibele transplantaties en zeer gesensibiliseerde patiënten worden uitgesloten. Nieren met een koude ischemietijd > 12 uur op het punt van aankomst in het transplantatiecentrum worden geëxcludeerd.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	14-12-2021
Aantal proefpersonen:	18
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 26491

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
ClinicalTrials.gov	NCT04693325
CCMO	NL76344.058.20
OMON	NL-OMON26491