

Warme machine perfusie: een toegevoegde waarde voor niertransplantatie uitkomsten?

Gepubliceerd: 12-10-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Het doel van de studie is tweevoudig. Het primaire doel is om de invloed van NMP te onderzoeken op de incidentie van primaire nonfunctie/ vertraagd op gang komen van het transplantaat (delayed graft function). Ons secundaire doel is om te...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54462

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

APOLLO studie

Aandoening

- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)
- Nieren en urinewegen therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

Niertransplantatie, niertransplantatie van een overleden donor

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Nierstichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Kwaliteitsbeoordeling, Machineperfusie, Niertransplantatie, Orgaan preservatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De incidentie van primaire nonfunctie/vertraagd op gang komen van het transplantaat

Secundaire uitkomstmaten

Klinische uitkomstmaten:

- De totale incidentie van DGF
- De incidentie van DGF, exclusief dialyse sessies voor hyperkalemie of volume overbelasting.
- Duur van DGF, wat wordt gedefinieerd als tijd tussen transplantatie en laatste dialyse sessie.
- Totaal aantal post-transplantatie dialyse sessies (gemeten tot aan 3 maanden post-transplantatie).
- Incidentie van PNF
- Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) traject in eerste jaar na transplantatie, gemeten door middel van Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration (CKD-EPI) formule.
- eGFR op 1 jaar, 3 jaar en 5 jaar, gemeten door middel van CKD-EPI formula.
- Biopsy-proven acute rejection (BPAR) binnen eerste jaar post-transplantatie.
- Transplantaat overleving tot 5 jaar.
- Patiënt overleving tot 5 jaar
- Duur ziekenhuisopname, gemeten van transplantatiedatum tot ontslagdatum.

- Incidentie en ernst van (serious) adverse events volgens Common Terminology

Criteria for Adverse Events (CTCAE, version 4.0)

- Postoperatieve complicaties, volgens de Clavien-Dindo classificatie

Microcirculatie/pathofysiologie:

- De associatie tussen microcirculatie en oxyhemoglobineconcentratie gedurende NMP en onmiddellijke nierfunctie (geen DGF / PNF)

- De associatie tussen microcirculatie en oxyhemoglobineconcentratie gedurende NMP en andere belangrijke transplantaat uitkomsten:

- Duur van DGF

- Biopsie bewezen acute afstoting binnen 1 jaar na transplantatie

- Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) traject na transplantatie tot 1 jaar na transplantatie

- Overleving van het transplantaat tot 5 jaar

- Verschillen in genexpressieprofielen van de donornier tijdens het verloop van NMP (gemeten in biopten afgenomen tijdens NMP), en verschil in genexpressieprofiel tussen NMP en HMP.

- Metingen van hoeveelheid donor-derived celvrij DNA als een marker voor de ernst van ischemie-reperfusie schade (gemeten in bloed van de ontvanger op dag 1-6 na transplantatie).

- Verschillen in perfusaat natrium/urine natrium ratio tijdens het verloop van NMP (gemeten in perfusaat en urine geproduceerd tijdens NMP)

- * Verschillen in renine, EPO en vitamine D productie van de donornier tijdens

NMP (gemeten in perfusaat gedurende NMP)

- Verschillen in zuurstofverbruik tijdens het verloop van NMP (gemeten in perfusaat tijdens NMP)
- Verschillen in histologie van de donornier aan het begin en einde van NMP (gemeten in biopsen afgenomen tijdens NMP), en verschillen in histologie tussen NMP en HMP.
- Metingen van extracellulaire vesicles tijdens het verloop van NMP (gemeten in perfusaat)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het grootste probleem bij niertransplantatie is het tekort aan geschikte donornieren. Dit resulteert in een langere tijd op de wachtlijst waarbij er zelfs patiënten op de wachtlijst overlijden. Daarom is het vergroten van de donorpool van het grootste belang. Een manier om de nierdonorpool te vergroten is door "Extended Criteria Donor (ECD)" donornieren te gebruiken. Deze donornieren hebben echter een 70% verhoogde kans op transplantaatfalen vanwege dat deze organen gevoeliger zijn voor ischemie-reperfusieschade. Vanwege het toegenomen gebruik van ECD-nieren zijn therapieën om de kwaliteit van die nieren te verbeteren van het grootste belang.

Dynamische machine-perfusietechnieken zijn geïntroduceerd als superieur aan het bewaren van een donornier op ijs. Een gerandomiseerde gecontroleerde studie toonde al het voordeel van hypotherme machine perfusie (HMP) ten opzichte van het bewaren op ijs, wat leidde tot een wijziging in standaard zorg in 2016. Dit betekent dat momenteel in Nederland alle overleden donornieren worden vervoerd op HMP. Tijdens HMP is de nier niet metabool actief, wat betekent dat het schadeproces aanhoudt. Voor donornieren die meer schade hebben ondergaan, zoals ECD-nieren, kan actieve reparatie nodig zijn om de nier voor transplantatie te optimaliseren. Dit is echter niet mogelijk bij hypothermie. Daarom heeft Normotherme Machine Perfusie (NMP) interesse gekregen als een betere methode om nieren van mindere kwaliteit te bewaren en optimaliseren. Met NMP kunnen getransplanteerde organen worden geperfuseerd met warme, geoxygeneerde rode bloedcellen in afwezigheid van de immuuncomponenten die normaal in het bloed aanwezig zijn (zoals complement en neutrofielen) met als doel de schadelijke

effecten van warme en koude ischemie om te keren. Door het aerobe metabolisme te herstellen, kunnen de levensvatbaarheid en functie van de donornier worden bepaald tijdens NMP. Daarom kan een periode van NMP naast HMP gunstig zijn voor ECD-nieren. Momenteel zijn er geen gegevens vanuit gerandomiseerde studies met betrekking tot NMP.

De eerste klinische studie over NMP van de Cambridge groep toonde een significante afname van DGF na NMP, wat een surrogaat marker is voor langdurige transplantaat overleving. De tweede studie werd uitgevoerd in Erasmus Medisch Centrum (POSEIDON-studie, MEC 2017-503) en toonde ook een verschil in de incidentie van DGF en PNF (NMP-groep: 36%, controles: 63%, $p=0.1$). Dit verschil was niet statistisch significant vanwege de kleine steekproefomvang. Tijdens machine-perfusie is een constante kwaliteitsbeoordeling belangrijk om te controleren of er tekenen zijn van suboptimale perfusie. Tot nu toe wordt een klinische beoordeling van de kwaliteit uitgevoerd door visuele inspectie, meting van flow en weerstand, urineproductie, perfusaatschade markers en bloedgasanalyse. Deze methoden bieden echter alleen een algemeen overzicht van de perfusie door de nier zonder rekening te houden met gelokaliseerde, suboptimale geperfundeerde gebieden. Het is ook onbekend of verschillen in perfusie homogeniteit tijdens machineperfusie goed overeenkomen met nierfunctie na transplantatie. Bovendien is er geen methode voor constante realtime feedback op de perfusie van de donornier.

De MoorO2Flo is een gecombineerde laserspeckle en reflectiespectroscopie. Dit apparaat is een contactloos, infrarood gebaseerd beeldvormingssysteem met hoge temporele en ruimtelijke resolutie en biedt een index van de bloedstroom en oxyhemoglobineconcentratie over grote oppervlakken. Deze techniek maakt een continue, kwantitatieve beoordeling van microcirculatoire perfusie, perfusie-homogeniteit en relatieve weefseloxyhemoglobineconcentratie mogelijk. Het is haalbaar gebleken om ischemische gebieden te identificeren bij reconstructies van de maagbuis na oesofagectomie. De MoorO2Flo kan perfusiekaarten van het hele veld van de niercortex leveren en kwantificering van perfusiegebieden mogelijk maken. Het voordeel van dit MoorO2Flo-apparaat is een constante meting van de microcirculatie en de oxyhemoglobineconcentratie. In de toekomst kan dit helpen om te beslissen of afgewezen donornieren nog steeds kunnen worden getransplanteerd na optimalisatie met NMP. Ook kan detectie van gebieden met lage perfusie in de donornier in de toekomst helpen bij het ontwikkelen van op microcirculatie gerichte therapieën. De MoorO2Flo is echter nog niet gevalideerd voor NMP en het is onbekend of verschillen in microcirculatie en oxyhemoglobineconcentratie of homogeniteit goed correleren met post-transplantatie nierfunctie.

Doel van het onderzoek

Het doel van de studie is tweevoudig. Het primaire doel is om de invloed van NMP te onderzoeken op de incidentie van primaire nonfunctie/ vertraagd op gang komen van het transplantaat (delayed graft function). Ons secundaire doel is om

te onderzoeken of microcirculatie en oxyhaemoglobine, gemeten gedurende NMP, geassocieerd zijn met primaire functie (geen primaire nonfunctie/ vertraagd op gang komen van het transplantaat)

Onderzoeksopzet

Single-center, gerandomizeerde, open-label klinische studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie voor de donornier is 2 uur normotherme, end-ischemische machine perfusie.

Inschatting van belasting en risico

Vanwege de normotherme aard van de perfusie leidt falen van de machine tot extra warme ischamietijd. In onze pilotstudie (POSEIDON-studie, MEC 2017-503) werden geen problemen met de NMP-procedure geobserveerd en er trad geen primaire non-functie op. Dit toont de veiligheid van de NMP-procedure aan. Als er een storing zou optreden, is er tijdens de perfusie altijd een transplantatiechirurg aanwezig om indien nodig onmiddellijk naar koude opslag over te schakelen. Daarom wordt het extra risico van de NMP-procedure klein geacht. Nierbiopten worden elk uur tijdens machine-perfusie verkregen. Deze biopten hebben in eerdere onderzoeken in onze instelling (INEX-onderzoek, POSEIDON-onderzoek) aangetoond dat ze geen risico voor de patiënt hebben. In de controlegroep zal tweemaal een biopt worden afgenomen: één tijdens het benchen van de nier, en één tijdens transplantatie na de uretero-vesicale anastomose. Alle bloedafname wordt gecombineerd met routinematig laboratoriumwerk. De hoeveelheid bloedmonsters die bij de patiënt extra worden afgenomen is 2 extra buizen op dag 1-6 tijdens ziekenhuisopname (15 ml per dag, 90 ml totaal). NB: De bloedafnames worden bij 45 van de geïncludeerde patiënten afgenomen. Er zijn geen extra ziekenhuisbezoeken nodig. Het belangrijkste voordeel van deelname is het vooruitzicht op een beter functionerend transplantaat na transplantatie.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
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)

De donornier moet aan de volgende inclusie criteria voldoen:

- Donatie na circulatie stilstand (DCD) Maastricht type III/IV/V OF
- Donatie na hersendood (DBD) INDIEN de nier voldoet aan de ECD criteria:
 - o Donor ≥ 60 jaar, OF
 - o Donor 50-59 jaar met 2 van de volgende risicofactoren: voorgeschiedenis van hypertensie, creatinine 1.5 mg/dl (133 $\mu\text{mol/l}$) of hoger, overlijden aan cerebrovasculair event.

Ontvanger gerelateerd:

- 18 jaar of ouder
- Mentaal competent
- Dialyse ten tijde van transplantatie
- Getekend informed consent formulier

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Multi-orgaan transplantatie ontvangers (zoals gecombineerde lever/nier transplantaties)
- Donornier is bewaard op ijs in plaats van hypotherme machine perfusie.
- Donornier is geëxplanteerd na normotherme regionale perfusie.
- DCD type I en II (Maastricht criteria).
- Duale niertransplantatie.
- De patiënt ontvangt andere immuunsuppressie dan standaard zorg (inductie met basiliximab gevolgd door triple therapie met tacrolimus, mycofenolaat mofetil en prednison).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	16-01-2021
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Kidney Assist
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2020

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	07-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	28-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	NL73213.078.20