

EEN NIET-GERANDOMISEERD, MULTICENTER, PROSPECTIEF, EENARMIG KLINISCH ONDERZOEK VAN DE X-SUIT NIR® BEKLEDE BILIAIRE METALEN STENT VOOR DE PALLIATIE VAN MALIGNIE VERNAUWINGEN IN HET GALKANAAL VIA EEN ENDOSCOPISCHE BENADERING

Gepubliceerd: 30-12-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Het doel van dit onderzoek is om gegevens te verstrekken over de veiligheid en werkzaamheid van de X-Suit NIR® beklede biliaire metalen stent. Het onderzoek is bestemd ter tegemoetkoming aan de voorwaarden voor een 510(k) marketingaanvraag in de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON41690

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

X- MAS BILIARY STUDIE, PROTOCOLNR. # BI-03-01

Aandoening

- Galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

palliatie van maligne biliaire stenoses. kwaadaardige vernauwing van de galwegen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medinol Ltd

Overige ondersteuning: Medinol Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BILIAIRE, STENT, X-MAS, X-SUIT NIR®

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt

De primaire uitkomstmaat is de adequate klinische palliatie van de galwegobstructie, zoals blijkt uit:

- Een aanhoudende totale serumbilirubineconcentratie $\leq 3,0$ mg/dl of, indien de baselinewaarde groter is dan 3,0 mg/dl, een verlaging $> 30\%$ en
- De afwezigheid van een terugkerende galwegobstructie, omschreven als de afwezigheid van klinische tekenen en symptomen van cholangitis (zoals koorts, verergerende buikpijn) of verslechterende leverenzymen, bij de follow-up na 6 maanden of, indien eerder, vóór het overlijden.

Secundaire uitkomstmaten

2 Secundaire eindpunten

2.1 Prestatiebeoordeling

1) Technisch succes:

- Geslaagde ontplooiing van de stent op een passende plaats door de strictuur,

met als gevolg de onmiddellijke drainage van de gestente galweg, zoals blijkt

2 - EEN NIET-GERANDOMISEERD, MULTICENTER, PROSPECTIEF, EENARMIG KLINISCH ONDERZOEK V ...

13-06-2025

uit een totale serumbilirubineconcentratie $\leq 3,0$ mg/dl binnen 2 weken na plaatsing van de stent, of vermindering van $> 30\%$ indien de baselinewaarde groter was dan $3,0$ mg/dl.

- Plaatsing van de stent op een passende plaats zonder optreden van migratie, vastgesteld via visuele beoordeling door de onderzoeker.

2) Klinisch succes:

- Vermindering van het totaal aantal symptomen van galwegobstructie na 2 weken en 1, 3 en 6 maanden, vergeleken met deze symptomen in de baselinesituatie. De aanwezigheid of afwezigheid van het totaal aantal symptomen, met inbegrip van geelzucht, jeuk, misselijkheid, braken, koorts en donkere urine, wordt beoordeeld bij het baselinebezoek en bij elk follow-upbezoek. Daarnaast worden de totale serumbilirubineconcentratie en de leverenzymconcentraties (ALP, GGT, ALT, AST) gemeten bij het baselinebezoek voor vergelijking met concentraties gemeten bij elk follow-upbezoek.
- Percentage stentdoorgankelijkheid na 2 weken en na 1, 3 en 6 maanden. De stentdoorgankelijkheid wordt omschreven als het aantal proefpersonen zonder terugkerende galwegobstructie op de genoemde tijdstippen, gedeeld door het aantal evalueerbare proefpersonen op de genoemde tijdstippen, uitgedrukt als percentage. De stentdoorgankelijkheid wordt bepaald door een aanhoudende totale serumbilirubineconcentratie $\leq 3,0$ mg/dl (er wordt aangenomen dat een stent doorgankelijk is als de serumbilirubineconcentratie normaal of slechts licht verhoogd [$< 3,0$ mg/dl] is; als een proefpersoon aan geelzucht lijdt of een hogere serumbilirubineconcentratie [$> 3,0$ mg/dl] heeft, wordt aangenomen dat de stent niet doorgankelijk is) en de afwezigheid van klinische tekenen en

symptomen van cholangitis, zoals koorts, verergerende buikpijn of verslechterende leverenzymwaarden. Leverenzymen (ALP, GGT, ALT, AST), met inbegrip van serumbilirubine, worden gemeten na 2 weken en na 1, 3 en 6 maanden.

- Tijd tot recidieve galwegobstructie: periode in dagen tussen het inbrengen van de stent en het moment van stentocclusie bij proefpersonen met recidieve galwegobstructie.

2.2 Veiligheidsbeoordeling

1. Aantal complicaties in verband met de stent. Deze omvatten cholecystitis, acute infectieuze cholangitis, stentmigratie en pancreatitis.
2. Totaal aantal (verwachte en onverwachte) ongewenste voorvallen.
3. Totaal aantal (verwachte en onverwachte) ernstige ongewenste voorvallen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Maligne obstructie in het galkanaal kan worden veroorzaakt door kanker van de pancreas, de papil van Vater, de galblaas, de galwegen en soms door metastasen vanuit verder gelegen organen. Pancreasadenocarcinoom is de tweede meest voorkomende oorzaak van alle carcinomen die verband houden met spijsverteringsaandoeningen [1, 2]. Meer dan 32.000 nieuwe gevallen van pancreascarcinoom worden jaarlijks vastgesteld in de Verenigde Staten [2], 50.000 in Europa en meer dan 210.000 wereldwijd [3]. Pancreascarcinoom is bovendien verantwoordelijk voor 3% van alle nieuwe kankers in het Verenigd Koninkrijk en de zevende meest voorkomende oorzaak van overlijden door kanker in de Europese Unie [4].

Patiënten met pancreasadenocarcinoom kunnen asymptomatisch zijn in de vroege fasen van tumorgroei. Verstopping van het galkanaal treedt later op in het ziekteproces, naarmate de tumor groter wordt, met als gevolg obstructieve geelzucht. De twee meest voorkomende klachten in verband met pancreascarcinoom zijn pijn en geelzucht. Tegen de tijd dat deze symptomen ontstaan, heeft de

tumor zich echter meestal ontwikkeld tot een hoge fase, met locoregionale spreiding. Op het moment van de diagnose is operatieve resectie voor de meeste pancreascarcinomen niet meer mogelijk. De Whipple-procedure (pancreatoduodenectomie) is mogelijk bij slechts 10 à 15% van de patiënten, met een vijfjaarsoverleving van 5% en 8% [5]. Aangezien de meeste patiënten echter niet in aanmerking komen voor een chirurgische ingreep, is de werkelijke mediane overleving 4 à 6 maanden [1-3]. Samenvattend wordt pancreascarcinoom gekenmerkt door late klachten, agressieve progressie van de aandoening en het ontbreken van effectieve therapie, allemaal factoren die een curatieve behandeling in de weg staan.

De meest voorkomende behandeling van patiënten met pancreascarcinoom is palliatieve zorg wegens het slechte natuurlijke verloop van de aandoening [3, 4, 6, 7]. In een vergelijkend onderzoek van 325 patiënten met niet-resecteerbaar pancreascarcinoom die palliatieve interventie of ondersteunende zorg ondergingen. Het ontbreken van therapeutische interventie was een significante voorspellende factor van verminderde overleving [2, 4]. Palliatieve interventie moet daarom niet alleen worden beschouwd als middel om het ongemak van de patiënt te verlichten en de kwaliteit van leven van de patiënt te verbeteren, maar ook als belangrijke behandelingsmethode om de overleving te verlengen.

Een andere oorzaak van galwegobstructie is cholangiocarcinoom [6, 8, 9]. Cholangiocarcinomen kunnen vanuit de galblaas of de galwegen ontstaan. Carcinomen die ontstaan vanuit de papil van Vater, worden meestal ingedeeld bij de galwegcarcinomen. Galwegcarcinomen hebben een betere prognose dan pancreascarcinomen. In de meeste gevallen is medische behandeling enkel palliatief, bestaande uit procedures om de galwegen te draineren. In geval van galwegcarcinoom kenmerkt de galwegdrainage zich door twee zaken: a) de levensverwachting van de patiënt (gemiddeld: 10 maanden) is langer dan bij pancreascarcinoom en de galwegen moeten dus langer doorgankelijk zijn voor drainage en b) wanneer de aandoening zich ontwikkelt ter hoogte van het hilum, kan het inbrengen van 2 of 3 stents naast elkaar noodzakelijk zijn om volledige drainage van de galwegen te verkrijgen.

Galblaascarcinoom tast het hilum snel aan en heeft een zeer slechte prognose, met een korte levensverwachting. Andere oorzaken van maligne obstructie (metastatische lymfeklier, levermetastase) zijn zeldzaam of minder ontvankelijk voor galwegdrainage.

Ongeveer 70-90% van de patiënten met neoplasmata van de galwegen/pancreas hebben geelzuchtklachten [1-5]. Langdurige galwegobstructie leidt tot gestoorde functie van de lever: de lever kan via de galwegen geen bilirubine uitscheiden en galzouten afscheiden voor lozing in het darmlumen. Aan de ene kant leidt gebrek aan galzouten tot slechte absorptie van voedingsstoffen uit het spijsverteringskanaal, met als gevolg ondervoeding. Aan de andere kant worden elementen die gewoonlijk door de lever in de galwegen worden afgescheiden of

uitgescheiden, geloosd in de bloedbaan, waardoor jeuk (galzouten) en geelzucht (bilirubine) ontstaat. Daarnaast kan stasis van de gal leiden tot galweginfectie en cholangitis [1-7]. Interventies gericht op palliatie van galwegobstructie zijn van cruciaal belang voor de palliatieve behandeling van maligne vernauwingen. Galwegdrainage zorgt voor de effectieve vermindering van cholangitis, geelzucht en jeuk. Deze behandeling vermindert dyspepsie en verbetert de eetlust, de voeding en de kwaliteit van leven. Daarnaast verschaft palliatie van geelzucht vaak een psychologische stimulans aan de patiënt en familieleden [7].

Palliatie van geelzucht via galwegdrainage kan worden bewerkstelligd met een chirurgische bypass tussen het galkanaal en de darm, de radiografische plaatsing van biliaire stents via de transhepatische benadering of de endoscopische plaatsing van stents [1-3, 5, 7]. Chirurgische opties voor de palliatie van obstructieve geelzucht zijn onder meer een interne bypass door middel van choledochoduodenostomie, choledochojejunostomie of hepaticojejunostomie. De chirurgische bypass wordt in verband gebracht met een laag percentage terugkerende geelzucht (2 à 5%). De operatie zelf gaat echter gepaard met een hoog risico van postoperatieve morbiditeit en mortaliteit. De operatie wordt ook in verband gebracht met 56% complicaties en 24% mortaliteit na 30 dagen [4]. Chirurgische ingrepen kunnen belangrijke gevolgen hebben voor de kwaliteit van leven van patiënten met een korte levensverwachting. Chirurgisch ingrijpen kan nog steeds worden overwogen bij patiënten die jonger en voor de rest gezond zijn en een langere levensverwachting hebben, maar wordt geleidelijk vervangen door niet-chirurgische benaderingen. De enige geldige indicatie voor een chirurgische bypass stelt zich wanneer curatieve chirurgie is mislukt wegens lokale spreiding van de kanker. In een dergelijk geval kan een bypass tussen galkanaal en darm worden uitgevoerd, indien haalbaar. Deze situatie wordt echter zeldzamer, aangezien de preoperatieve beoordeling met betrekking tot de resecteerbaarheid van de tumor nu zeer effectief is wegens de technische vooruitgang op het gebied van radiologie en endoscopie (MRI, spiraal-CT en endoscopische echografie).

De afgelopen decennia hebben ontwikkelingen in minimaal invasieve technieken geleid tot de ontwikkeling van lumenale stents. Het inbrengen van een stent door een maligne vernauwing in het galkanaal is een zeer effectieve palliatieve interventie, met een uitstekend slagingspercentage. Deze procedure herstelt de galstroom veilig en effectief en verhelpt daarbij geelzucht en jeuk. Stents kunnen via een percutane of endoscopische route worden ingebracht. Percutane transhepatische galwegdrainage (PTBD, percutaneous transhepatic biliary drainage) verlicht geelzucht bij vrijwel 90% van de patiënten, maar wordt in verband gebracht met een 5 à 25% incidentie van ernstige complicaties, zoals hemorragie, cholangitis, peritonitis en longirritatie [5]. Bovendien is PTBD gecontra-indiceerd in geval van acute ascites, grote levermetastasen en coagulopathie. In vergelijking met een chirurgische bypass of PTBD is de endoscopische plaatsing van biliaire stents aantoonbaar effectiever met een verbeterde kwaliteit van leven, korter ziekenhuisverblijf, minder complicaties

in verband met de procedure en lagere mortaliteit [1, 2, 7]. Plaatsing van stents met behulp van endoscopische retrograde cholangiopancreatografie (ERCP) is een snelle, veilige en effectieve procedure, die in verband wordt gebracht met een slagingspercentage van maximaal 95% (vooral bij vernauwingen in de onderste galwegen) en een sterftecijfer van ongeveer 2%. Meestal is voor het inbrengen van stents een sfincterotomie vereist, die ook een veelvoorkomende procedure is om galstenen uit de ductus choledochus te verwijderen. Het percentage complicaties voor endoscopische sfincterotomie is 7% à 10%. In tegenstelling tot patiënten met choledochusstenen is er bij patiënten met galweg-/pancreastumoren geen wijde sfincterotomie vereist [5].

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om gegevens te verstrekken over de veiligheid en werkzaamheid van de X-Suit NIR® beklede biliaire metalen stent. Het onderzoek is bestemd ter tegemoetkoming aan de voorwaarden voor een 510(k) marketingaanvraag in de Verenigde Staten.

Het doel van dit onderzoek is om gegevens te verstrekken over de veiligheid en werkzaamheid van de X-Suit NIR® beklede biliaire metalen stent bij proefpersonen met een maligne vernauwing in het galkanaal.

Onderzoeksopzet

Dit is een niet-gerandomiseerd, multicenter, prospectief, eenarmig klinisch onderzoek van de X-Suit NIR® beklede biliaire metalen stent voor palliatie van maligne vernauwingen in het galkanaal via een endoscopische benadering, te verrichten op maximaal 12 locaties in Europa en Israël.

Bij het bezoek voor de indexprocedure zal bij de proefpersonen de X-Suit NIR® bedekte biliaire metalen stent worden geïmplant. Alle proefpersonen worden 2 weken en 1, 3 en 6 maanden na stentimplantatie voor follow-up benaderd.

Het klinische onderzoek zal op maximaal 12 locaties in België, Frankrijk, Nederland en Israël plaatsvinden.

Inschatting van belasting en risico

De risico's voor proefpersonen bij wie de X-Suit NIR® bedekte biliaire metalen stent is geïmplant zijn vergelijkbaar met de risico's van momenteel op de markt verkrijgbare biliaire metalen stents. Deze mogelijke risico's omvatten stentmigratie, hernieuwde obstructie van de stent waardoor opnieuw een ingreep vereist is, terugkeren van geelzucht, en overlijden. Een overzicht van de complicaties in verband met gebruik van de X-Suit NIR® bedekte biliaire metalen stent is opgenomen in de gebruiksaanwijzing. De mogelijke voordelen van gebruik van de X-Suit NIR® bedekte biliaire metalen stent omvatten palliatie van maligne vernauwingen in het galkanaal.

Contactpersonen

Publiek

Medinol Ltd

PO Box 58165 Kiryat Atidim, Bldg. 7 7
Tel Aviv 61581
IL

Wetenschappelijk

Medinol Ltd

PO Box 58165 Kiryat Atidim, Bldg. 7 7
Tel Aviv 61581
IL

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. Minstens 18 jaar oud.
2. Klinische symptomen van galwegobstructie.
3. Aanwezigheid van inoperabele extrahepatische distale galwegobstructie vanwege een maligne proces (proefpersoon komt niet in aanmerking voor operatie op basis van gemeten pancreasmassa >2,0 cm of ernstige ziekte). De maligniteit wordt als volgt gedefinieerd:
 - Een weefseldiagnose (biliary brushing of percutane biopsie, EUS, FNA) of
 - Verhoogde serumtumormarkers (CEA, CA19-9, AFP) of

- Aanwezigheid van levermetastasen (proefpersoon vertoont levermetastasen op een CT-scan of MRI).
4. Proefpersoon is bereid en in staat om de onderzoeksprocedures na te leven en schriftelijke geïnformeerde toestemming met betrekking tot deelname aan het onderzoek verstrekken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Deelname aan een onderzoeksstudie binnen 30 dagen vóór de datum van toestemming door de patiënt.
2. Perforatie van een galweg in het galkanaal.
3. Aanwezigheid van meer dan een in het verleden geïmplanteerde kunststofstent.
4. Eerdere implantatie van meer dan drie kunststofstents minder dan 2 weken vóór de huidige procedure.
5. Aanwezigheid van een metalen biliaire stent.
6. Aanwezigheid van een oesofageale of duodenale stent.
7. Eerdere Bilroth II- of Roux-en-Y-maagresectie, een significante duodenale obstructie of wijziging van een andere anatomische structuur die de toegang tot de papil van Vater zou kunnen verhinderen.
8. Proefpersonen voor wie endoscopische procedures gecontra-indiceerd zijn.
9. Proefpersonen met bekende overgevoeligheid voor bestanddelen van de stent of het plaatsingssysteem.
10. Proefpersonen met actieve hepatitis of andere leverziekten die tot geelzucht kunnen leiden.
11. Proefpersonen met een prestatiescore 4 van de Wereldgezondheidsorganisatie - bedlegerig (volledig invalide, niet in staat voor zichzelf te zorgen, geheel bedlegerig of stoelgebonden)
12. Zwangere en zogende vrouwen.
13. Proefpersonen die als kwetsbaar worden beschouwd, bijv. gedetineerden en personen die niet goed in staat zijn toestemming te verlenen en/of niet of slechts gedeeltelijk autonoom zijn.;Cholangiografisch exclusie criterium:
14. Stricturen die niet met de voerdraad of het plaatsingssysteem gepasseerd kunnen worden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 14-03-2014
Aantal proefpersonen: 15
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: X-SUIT NIR® BEKLEDE BILIAIRE METALEN STENT
Registratie: Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-12-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-09-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-04-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	NL45743.041.13