

De optimale therapie van idiopatische achalasia: een vergelijking tussen perorale endoscopische myotomie en endoscopische pneumodilatatie (een randomiseerde, multicentrische studie)

Gepubliceerd: 13-11-2015 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Deze studie is opgezet voor het evalueren welke van de twee behandelingsmethoden na 2 jaar het hoogste slagingspercentage heeft. Daarna zullen we het onderzoek voortzetten en een soortgelijke analyse na 5 jaar uitvoeren (en vervolgens om de 5 jaar)...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Maagdarmsluisstenose en -obstructie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53016

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

POEM vs PD

Aandoening

- Maagdarmsluisstenose en -obstructie

Synoniemen aandoening

idiopatische achalasia, slikklachten, sluitspier in de slokdarm

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: University Hospital Leuven

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: endoscopische myotomie, endoscopische pneumodilation, idiopathische achalasia

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Therapeutisch succes

In deze studie is het de bedoeling om te evalueren welke van de twee behandelingsarmen het hoogste slagingspercentage heeft na 2 jaar. Daarna zal een follow-up volgen en een soortgelijke analyse na 5 jaar uitgevoerd worden na behandeling (en vervolgens om de 5 jaar) om de lange-termijn resultaten van beide behandelingsgroepen te bepalen.

Later zullen al symptomen geëvalueerd naar een Eckardt scoresysteem. Het therapeutische succes wordt gedefinieerd als een vermindering van de Eckardt score van 3 of minder. Dit impliceert dat alleen patiënten met Eckardt score > 3 worden geïncludeerd om een relevante daling van de symptoomscore te kunnen detecteren.

Twee jaar na de behandeling, zal het aantal patiënten met een succesvolle symptoomdaling worden geëvalueerd voor beide behandelgroepen. Als de symptomen terugkomen binnen het eerste jaar van de follow-up bij gerandomiseerde patiënten voor pneumatische dilatatie, is herbehandeling met pneumatische dilatatie toegestaan. Als herbehandeling evenwel niet leidt tot vermindering van de symptoomscore minder dan 4, wordt de patiënt beschouwd als failure. In

geval van failure, zal de patiënt de keuze geboden worden om een alternatieve behandeling (chirurgie, botox) te ondergaan, en zal hij van verdere deelname uit de studie worden gesloten. Gegevensverzameling zal echter worden voortgezet.

Wanneer patiënten succesvol behandeld zijn met pneumatische dilatatie en terugkerende symptomen ontwikkelend tijdens de follow-up, is herbehandeling toegestaan. Wederom wordt de behandeling gestart met een 35 mm ballon, en de symptomen zullen 4 weken later worden geëvalueerd. Indien de Eckardt score nog meer dan 3 is, zal redilatatie met een 40 mm ballon worden uitgevoerd. Na deze tweede reeks pneumodilatatie dienen de symptomen gecontroleerd te worden gedurende ten minste 2 jaar waarbij een derde en laatste sessie is toegestaan**. Als er symptomen optreden tijdens deze 2 jaar, wordt de patiënt beschouwd als een failure. In totaal zullen er slechts drie dilatatie sessies worden toegestaan**. Als de symptomen terugkomen na de derde reeks dilatatie, wordt deze patiënt beschouwd als een failure.

Als de symptomen terugkeren na POEM, wordt de patiënt beschouwd als een failure en worden andere behandelingsmogelijkheden worden besproken met de patiënt.

1.1.2 - Follow-up van failures

Als de behandeling mislukt (pneumatische dilatatie of POEM), moeten alternatieve behandelingen/opties worden bekeken. De onderzoeker / behandelend arts zal beoordelen (in overleg met de patiënt) bepalen welke verdere behandeling gegeven zal worden. Er zijn geen verplichte alternatieve behandelingsvormen.

Voor alle failures van de follow-up moeten bezoeken worden gepland met betrekking tot de datum van de alternatieve behandeling in plaats van de datum van de eerste behandeling, te beginnen met het bezoek van 3 (1 maand na alternatieve behandeling). Alle gegevens moeten in een nieuw, blanco CRF worden ingevuld.

Secundaire uitkomstmaten

Kwaliteit van leven

De kwaliteit van leven zal worden bepaald aan de hand van een algemene QoL vragenlijst, namelijk de SF36 vragenlijst. Daarnaast is er een meer specifieke vragenlijst, namelijk de EORTC QLQ-OES24, de Reflux Disease Questionnaire RDQ en de Achalasie DSQL vragenlijst, deze zal worden ingevuld. Deze vragenlijsten zullen de kwaliteit van leven scoren op vaste tijdstippen tijdens de follow-up (3 maanden, jaarlijks) en zo mogelijk vóór het stoppen van de studie voor patiënten die wensen om hun deelname te stoppen.

Complicaties (met betrekking tot de procedure, GERD)

Complicaties (perforatie, bloeding, aspiratie, infecties, sepsis, ...) die tijdens of onmiddellijk na de procedure zullen worden genoteerd. Daarnaast zal reflux symptomen worden gescoord met behulp van een ziekte-specifieke vragenlijst (HRQL). Gastro-oesofageale reflux wordt gemeten met behulp van 24u pHmetrie/endoscopie

Behoeftte aan herbehandeling

Herbehandeling is toegestaan. Het aantal sessies herbehandeling na de initiële behandeling (pneumodilatatie) worden vergeleken tussen de twee groepen.

Herbehandeling in PD wordt onder strikte voorwaarden aanvaard, terwijl bij

herbehandeling in het geval van het POEM als een failure wordt beschouwd.

kosten

De kosten zullen worden berekend voor elke procedure in elk centrum

afzonderlijk.

Functionele parameters (onderste slokdarm sfincter druk (LESP), slokdarm legen, distensibiliteit)

Om de impact op de LES-functie te evalueren, zal LES-functie worden beoordeeld via manometrie (LESP), barium esophagogram (leegmaken). Afhankelijk van de deskundigheid, zullen patiënten een endoFLIP (distensibiliteit) ondergaan. Deze gegevens zijn van cruciaal belang om de voorspellende waarde van de klinische uitkomst te bepalen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Achalasie is een zeldzame oesofageale motorische stoornis met een jaarlijkse incidentie van 1 per 100 000 personen. Achalasia wordt klinisch gekenmerkt door dysfagie, pijn op de borst en oprispingen van onverteerd voedsel. Deze symptomen zijn het gevolg van slokdarm aperistalsis gecombineerd met een defecte relaxatie van de onderste esophagus sfincter (LES). Dit leidt tot een verminderde voortstuwning van de bolus en stilstand van voedsel in de slokdarm. Overvloedig bewijs illustreert dat degeneratie en disfunctie van de intrinsieke remmende innervatie van de slokdarm, met afwezigheid van stikstofoxide vrijgeven neuronen die de onderliggende afwijking is. De exacte oorzaak moet nog worden vastgelegd, hoewel er een vermoeden is dat er een genetische, auto-immune of infectieuze oorsprong van de neurale schade is.

De behandeling van achalasia bestaat uit vermindering van LES druk. Hetzij door krachtige endoscopische pneumatische dilatatie (PD) of door chirurgische myotomie (laparoscopische Heller myotomie of LHM). Krachtige endoscopische dilatatie van de LES kan worden bereikt met een ballon dilatator om de LES uitzetten tot een diameter van 30-40 mm ter vermindering van de rustdruk door het oprekken van de sfincter spier. Het succes van deze techniek varieert sterk tussen 60 en 85% en de criteria tot succes is sterk afhankelijk van de duur van

de follow-up. De andere meest gebruikte behandeling is chirurgische myotomie. Met de introductie van de laparoscopische techniek kreeg de chirurgische techniek veel belangstelling, vooral omdat de morbiditeit aanzienlijk is verbeterd. De resultaten tot nu toe zijn uitstekend en variërend van 90-95%. Tot voor kort was het echter onduidelijk welke van deze twee behandelingen superieur was en moest worden beschouwd als de voorkeursbehandeling. In een multicenter Europese gerandomiseerde klinische trial, werd daarom PD en LHM in een groot cohort (n = 201) vergeleken. Deze studie toonde aan dat beide behandelingen even effectief waren.

In 2010 introduceerde Inoue et al, een nieuwe minimaal invasieve techniek, n.l. per orale endoscopische myotomie of POEM, als nieuwe behandeling voor achalasia. In het kort wordt een lange submucosale tunnel gemaakt, gevolgd door endoscopische myotomie van de kringspier bundels van de distale slokdarm (8-10 cm) en cardia (2-3 cm). Het voordeel van deze techniek is dat de spierbundels electief worden doorgesneden en niet opgerekt zoals bij PD. Aan de andere kant, in tegenstelling tot LHM, is er geen behoefte meer aan een laparoscopische procedure. De gerapporteerde resultaten tot dusver zijn uitstekend met verlichting van dysfagie bij alle patiënten (n = 18) en verlichting van borstpijn in 83% na een gemiddelde follow-up van 11 maanden. Een nadeel kan zijn dat de afwezigheid van een anti-reflux procedure kan leiden tot een verhoogd risico op gastro-oesofageale reflux.

Tot op heden is POEM omarmd met enthousiasme, echter voor het accepteren van deze techniek als nieuwe behandeling van achalasia in de klinische praktijk moet deze worden vergeleken met de huidige behandelingen. In Duitsland, zal een gerandomiseerde trial gedaan worden en gekeken worden naar het verschil tussen POEM en LHM. In de huidige multicenter gerandomiseerde trial, zal POEM worden vergeleken met PD.

Doel van het onderzoek

Deze studie is opgezet voor het evalueren welke van de twee behandelingsmethoden na 2 jaar het hoogste slagingspercentage heeft. Daarna zullen we het onderzoek voortzetten en een soortgelijke analyse na 5 jaar uitvoeren (en vervolgens om de 5 jaar) om het lange termijn resultaat van beide behandelingsgroepen te bepalen.

Zoals later zullen gedetailleerder de symptomen geëvalueerd worden met het Eckardt scoresysteem. Therapeutisch succes wordt gedefinieerd als een reductie van naar een Eckardt score van 3 of minder. Dit impliceert dat alleen patiënten met Eckardt score >3 worden geïncludeerd om een relevante daling te kunnen bepalen en de symptoomscore te kunnen detecteren.

Twee jaar na de behandeling, zal het aantal patiënten met een succesvolle daling van de symptomen worden bepaald voor beide behandelings groepen. Als de symptomen terugkomen binnen het eerste jaar van de follow-up bij gerandomiseerde patiënten naar pneumatische dilatatie, wordt herbehandeling met pneumatische dilatatie toegestaan. Als herbehandeling echter niet tot vermindering van de symptoomscore onder de score 4, leidt, wordt de patiënt beschouwd als een failure. In het geval van een failure, zal de patiënt de

keuze worden aangeboden om een **alternatieve behandeling (chirurgie, botox) te ondergaan, en zal van verdere deelname aan de studie worden uitgesloten.

Gegevensverzameling zal echter worden voortgezet.

Wanneer patiënten succesvol worden behandeld met pneumatische dilatatie en zij ontwikkelen terugkerende symptomen tijdens de follow-up, is herbehandeling toegestaan. Opnieuw wordt de behandeling gestart met een 35 mm ballon en de symptomen worden 4 weken later onderzocht. In het geval dat de Eckardt score nog steeds boven de 3 is, zal redilatatie met een 40 mm ballon worden uitgevoerd. Na deze tweede reeks pneumodilatatie dienen de symptomen onder controle te zijn gedurende ten minste 2 jaar, voordat een derde en laatste sessie is toegestaan. Als er symptomen optreden binnen dilatatie in de 2 jaar, wordt de patiënt beschouwd als een failure. In totaal zullen er slechts drie sessies worden toegestaan. Als de symptomen terugkeren na de derde reeks, wordt deze patiënt beschouwd als een failure.

Als de symptomen terugkeren na POEM, wordt de patiënt beschouwd als een failure en andere behandelingsmogelijkheden worden besproken met de patiënt.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een prospectieve gerandomiseerde multi-center studie, uitgevoerd in veertien verschillende centra in Europa.

In deze studie zullen we de behandeling vergelijken tussen endoscopische pneumodilatatie en POEM en evalueren welke behandelingsmethode de hoogste slagingspercentage na 2 jaar heeft. Hierna zullen we dezelfde analyse uitvoeren 5 jaar na de behandeling en hierna om de 5 jaar zodat we naar de resultaten op lange termijn van beide behandelingsarmen kunnen kijken.

Therapeutisch succes wordt gedefinieerd als reductie naar een Eckardt score van 3 of minder.

Onderzoeksproduct en/of interventie

POEM en PD

Inschatting van belasting en risico

Bijwerkingen van Pneumodilatatie

Luchtweginfecties of een longontsteking kan het gevolg zijn van het zich verslikken in voedsel of drank. Risico is klein (1 op 1000) omdat patiënten nuchter moeten zijn tijdens de behandeling.

Er kan een scheurtje in de slokdarm of in de maag ontstaan tijdens het opblazen van het ballonnetje (bij 1 tot 3 op 100). Dit wordt gecontroleerd dmv een radiografie. De kringspier kan worden opgerekt (minder dan 10 op de 100) zodat de maag niet goed genoeg meer kan afsluiten, waardoor er reflux ontstaat. Dit kan met medicatie worden behandeld.

Bijwerkingen van POEM

Luchtweginfectie of een longontsteking (1 op de 1000)

1-6 op 100 kan er een scheurtje of lek in het slijmvlies van de slokdarm ontstaan. Ter controle zal er op de dag na de ingreep een slikfoto worden gemaakt.

Bij (10 op de 100) bestaat de kans dat na het doorsnijden van de kringspier deze de maag niet goed genoeg meer kan afsluiten. Daardoor kan de maaginhoud terugstromen naar de slokdarm (reflux) Dit kan behandeld worden met medicatie. Er bestaat een kleine kans dat de submucosale tunnel niet gecreeërd kan worden. De POEM procedure kan dan niet worden uitgevoerd.

Contactpersonen

Publiek

University Hospital Leuven

Herestraat 49
Leuven 3000
BE

Wetenschappelijk

University Hospital Leuven

Herestraat 49
Leuven 3000
BE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Leeftijd tussen de 18 en 75 jaar
- Manometrische diagnose van achalasia
- Eckardt score >3
- getekend patienteninformatie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Ernstige cardio-pulmonaire aandoening of andere ernstige ziekte die tot een onaanvaardbaar chirurgisch risico leiden.
- Eerdere behandeling, behalve behandeling met nitroderivaten, Ca ++ kanaal blokkers of sildenafil, of dilatatie met Savary bougies of ballonnen van 2 cm diameter of kleiner
- Pseudo-achalasia
- Mega-oesofageale (> 7 cm) en / of sigmoid-achtige slokdarm
- Eerdere slokdarm- of maagoperatie (behalve voor maagperforatie)
- Niet in staat zijn tot het invullen van vragenlijsten (bijvoorbeeld als gevolg van een taalbarrière)
- Niet beschikbaar voor de follow-up
- Slokdarm divertikels in de distale slokdarm
- Kwaadaardige of premaligne oesofageale laesies
- Patiënten met levercirrose en / of oesofageale varices
- Zwangerschap

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	11-10-2016
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2022
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	NL50896.078.15