

Primaire percutane plaatsing van metalen stents voor palliatieve galwegdrainage bij patiënten met primaire maligne perihilaire obstructie.

Gepubliceerd: 25-05-2020 Laatste bijgewerkt: 08-02-2025

Het doel van de studie is om aan te tonen dat galwegdrainage via de huid met metalen stentplaatsing bij patiënten met niet-operabele galwegkanker in de lever een veilige en effectieve behandeling is voor patiënten.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56129

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TESLA

Aandoening

- Galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

galwegkanker, Maligne biliaire hilaire obstructie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: geen financiering.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: maligne perihilaire obstructie, metalen stent, palliatief, percutane galwegdrainage

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- 6 maanden overleving

Secundaire uitkomstmaten

- Stent-gerelateerde complicaties aan de hand van de Clavien-Dindo schaal.
- Absolute en relatieve (%) bilirubine daling na 14 dagen.
- Aantal geplande en ongeplande reïnterventies binnen 90 dagen.
- Infectieuze biliare complicaties (e.d. cholangitis en cholecystitis)
- Technisch succes of stentplaatsing na initiële drainage procedure
- 90-daagse mortaliteit na initiële galwegdrainage.
- Galkweek resultaten
- Overleving.
- Proportie van patiënten dat is gestart met palliatieve chemotherapie.
- Kwaliteit van leven.
- Kosten effectiviteit.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Perihilair cholangiocarcinoom (pCCA) is de meest voorkomende maligniteit van de galwegen. Helaas komen de meeste patiënten niet in aanmerking voor een curatieve resectie vanwege metastatische ziekte, lokaal gevorderde (niet-resectabele) ziekte of comorbiditeiten die een grote leverresectie uitsluiten. In de palliatieve setting is de mediane totale overleving slechts

6-10 maanden.

De sleutel tot succesvolle palliatieve behandeling is adequate galafvoer om het welzijn van de patiënt te verbeteren en om palliatieve systemische therapie mogelijk te maken. De discussie blijft bestaan **of palliatieve galafvoer het beste percutaan of endoscopisch kan worden bereikt. Ongeacht een percutane of een endoscopische aanpak, heeft galafvoer voor pCCA een hoog risico op cholangitis na drainage en de meeste patiënten hebben meerdere herinterventies nodig om de galafvoer te verbeteren. Als gevolg van deze complicaties was de 90-daagse mortaliteit 35% na initiële palliatieve drainage bij 186 patiënten met verdenking op niet-resectabele pCCA in Nederland. Opvallend is dat de meerderheid van de patiënten met een mortaliteit van 90 dagen geen gemetastaseerde ziekte heeft, wat erop wijst dat de mortaliteit hoofdzakelijk wordt veroorzaakt door onvoldoende galwegenafvoer en / of drainagegerelateerde complicaties. Het falen van het huidige management van galobstructie in niet-resectabel pCCA wordt ook weerspiegeld door het zeer lage percentage (<10%) patiënten dat palliatieve systemische chemotherapie krijgt.

Endoscopische galafvoer met plastic stents in een of meer segmenten van de lever is de meest voorkomende techniek in Nederland. Het belangrijkste probleem van deze benadering is dat de stents bacteriële kolonisatie van de eerder steriele intrahepatische galkanalen veroorzaken, omdat de stents de ampulla kruisen. Cholangitis ontwikkelt zich vaak, vooral als ongedraineerde segmenten worden gekoloniseerd. Percutane transhepatische galafvoer is de alternatieve aanpak. Externe galafvoer kan worden bereikt zonder de tumor en de ampul te passeren. Het nadeel van externe drainage is dat patiënten meestal uitdrogen en metabole stoornissen ontwikkelen. De galvloeistoffen kunnen opnieuw worden toegediend met een nasoduodenale voedingssonde. Een dergelijke buis heeft echter invloed op de kwaliteit van leven. Bovendien kan cholangitis zich nog steeds ontwikkelen doordat huidbacteriën toegang krijgen tot de galwegen met externe galafvoer. Ook geeft externe drainage een hoog risico op losraken van de katheter. Daarom worden percutane galkatheters typisch geïnternaliseerd: dat wil zeggen dat middels zijgaten in het intrahepatische deel van de katheter de gal wordt afgevoerd via de tip van de katheter die zich voorbij de ampul in de twaalfvingerige darm bevindt. Het nadeel van een geïnternaliseerde percutane galkatheter is hetzelfde als een endoscopische plastic stent: de ampulla wordt gekruist en er treedt bacteriële kolonisatie op in de gal. Percutaan geplaatste katheters worden meestal gespoeld met normale zoutoplossing om verstopping van de zijgaten te voorkomen. Spoelen heeft echter het theoretische nadeel dat gekoloniseerd gal in ongedraineerde segmenten terechtkomt en cholangitis veroorzaakt.

De enige methode om kolonisatie van de galwegen te voorkomen, is percutane plaatsing van uncovered selfexpanding metalen stents (SEMS) die de ampul niet passeren. Na plaatsing van de stent wordt het kanaal verzegeld (bijvoorbeeld met lijm) zonder een katheter te verlaten.

Onze hypothese is dat directe SEMS-plaatsing bij patiënten met niet-resecteerbare pCCA post-drainage cholangitis en mortaliteit minimaliseert, minder re-interventies vereist en het aantal patiënten verhoogt dat palliatieve chemotherapie krijgt.

Doel van het onderzoek

Het doel van de studie is om aan te tonen dat galwegdrainage via de huid met metalen stentplaatsing bij patiënten met niet-operabele galwegkanker in de lever een veilige en effectieve behandeling is voor patiënten.

Onderzoeksopzet

Als voorbereiding op het design van een fase-II studie gaan wij een proof of concept studie uitvoeren in het Erasmus MC, waarbij we 10 patiënten zullen includeren.

Hierna zullen nog 27 patiënten in Erasmus MC en UMC Utrecht worden geïncludeerd in de fase-II studie waarbij we kijken naar de veiligheid en effectiviteit van de behandeling. In totaal zullen er dus $10 + 27 = 37$ patiënten worden geïncludeerd.

Negen maanden (1 juli 2022) na goedkeuring voor het eerste uitbreidingscohort van 27 patiënten, hebben we reeds 20 extra patiënten geïncludeerd in het Erasmus MC. Voor de eerste 30 patiënten (10+20) worden de uitkomsten vergeleken met onze historische cohort voor endoscopische galwegdrainage (zie protocol, tabel 1).

Vanwege deze gunstige resultaten wordt er momenteel een multicenter gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT) opgezet om deze interventie te vergelijken met de standaardbehandeling (endoscopische galdrainage). Maximaal zes extra centra zullen deelnemen aan deze pilot-studie. Om elk aspect van leercurve met betrekking tot de interventie binnen de RCT te vermijden, moet elk deelnemend centrum de studieinterventie uitvoeren bij 5 patiënten in deze fase II-studie, voordat zij patiënten in de RCT mogen includeren. Daarom is een tweede uitbreidingscohort van 30 patiënten (d.w.z. 5 patiënten per centrum voor 6 centra) nodig.

In totaal zullen 67 patiënten (10+27+30) worden geïncludeerd en geanalyseerd voor de onderzoekseindpunten. De verwachte inclusieperiode van de extra 30 patiënten, in maximaal zes deelnemende centra, is één jaar.

Zeven maanden (1 juni 2023) na goedkeuring voor de tweede uitbreidingscohort van 30 patiënten, hebben we 23 extra patiënten opgenomen in het Erasmus MC. Vanwege de gunstige resultaten (zie tabel 1), de groeiende bekendheid van dit onderzoek onder andere ziekenhuizen en de wachttijd voor de start van de gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT), zal er een derde uitbreidingscohort worden toegevoegd. Daarom is er een derde uitbreidingscohort

van 50 patiënten nodig.

In totaal zullen 117 patiënten (10+27+30+50) worden opgenomen en geanalyseerd voor de eindpunten van het onderzoek. De verwachte inclusieperiode van de extra 50 patiënten, in zes participerende centra, is één jaar.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Percutane transhepatische galwegdrainage door middel van het overbruggen van significante galwegstenoses met zelf-ontplooiende venstervormende metalen stents zonder cannulatie van de ampul.

Inschatting van belasting en risico

The percutaneous intervention is an alternative approach to the standard of care, which is endoscopic biliary drainage. Complications due to the transhepatic biliary drainage, i.e. bleeding, infection and bile leakage are uncommon (<5%).

We hypothesize that direct SEMS placement in patients with unresectable perihilar cholangiocarcinoma minimizes post-drainage cholangitis and mortality, requires fewer reinterventions, and increases the rate of patients receiving palliative chemotherapy.

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)

- Niet resectabel primaire maligne perihilaire obstructie op beeldvorming met histopathologisch bewijs of een hoge verdenking (zoals bepaald door het multidisciplinaire hepatobiliaire team)

En

- Symptomatische hyperbilirubinemie (een combinatie van een totaal bilirubinegehalte >20 mmol/l, en/of geelzucht en/of verlies van eetlust en/of donkere urine en/of vette ontlasting)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Fluctuerend of spontaan dalend bilirubine voor start van een behandeling, suggestief voor potentieel benigne origine.
- Patiënten die in het verleden drainage procedures hebben ondergaan danwel endoscopisch danwel percutaan met een geïnternaliseerde galweg katheter.
- Klinische tekenen van cholangitis. Cholangitis wordt gedefinieerd als het hebben van koorts (e.d. een lichaamstemperatuur $>38.5^{\circ}\text{C}$) en leukocytose (e.d. $\geq 10 \cdot 10^9/\text{L}$) zonder klinisch of radiologisch bewijs van een acute cholecystitis. Patiënten die een ERCP hebben gehad worden geschikt bevonden, indien er geen papillotomie is verricht en er geen aanwijzingen zijn voor cholangitis.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	13-10-2020
Aantal proefpersonen:	112
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2023

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2023
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	NL71124.078.19
Ander register	NL9624