

De preventie van septische complicaties na een lage anterieure resectie voor een rectumcarcinoom: de rol van *Autologous Platelet Derived Growth Factors*. Een pilot studie

Gepubliceerd: 25-03-2013 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Onderzoeken of toediening van PRP op de anastomose septische complicaties kan voorkomen bij patiënten met een LAR voor rectumcarcinoom.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Anorectale aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39406

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Preventie van septische complicaties na een lage anterieure resectie

Aandoening

- Anorectale aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

endeldarm kanker / naadlekkage

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Atrium Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Het onderzoek zal niet worden gefinancierd. BIOMET heeft geen enkele invloed op de inhoud van het protocol en de studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: complicatie, groeifactoren, lage anterieure resectie, rectum carcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Septische complicaties: naadlekkage, presacraal abces/sinus, perineale wondproblemen.

Secundaire uitkomstmaten

- Andere complicaties
- Kosteneffectiviteit analyse.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Per jaar wordt het colorectaal carcinoom bij circa 10.000 nieuwe patiënten vastgesteld. In Nederland staat het colorectaal carcinoom bij mannen met 14% van het totale aantal tumoren op de derde plaats qua incidentie, na prostaat- (21%) en longkanker (16%), en bij vrouwen met 13% op de tweede plaats, na borstkanker (33%). Verwacht wordt dat het aantal patiënten bij wie de diagnose colorectaal carcinoom gesteld wordt in 2015 zal zijn gestegen tot ongeveer 14.000 als gevolg van een licht stijgende incidentie (met name bij mannen), de bevolkingsgroei en de vergrijzing.

Therapie van het rectumcarcinoom bestaat uit een resectie, in de meeste gevallen vooraf gegaan aan radiotherapie of chemo-radiatie. De neoadjuvante therapie is afhankelijk van de TNM classificatie van de tumor. Wanneer er pre-operatief sprake is van een T1 tumor is er geen radiotherapie geïndiceerd en kan met volstaan met een lokale excisie, de voorkeur gaat dan uit naar transanale endoscopische microchirurgie.

In alle andere gevallen is de behandeling een totale mesorectale excisie. TME is een chirurgisch concept, waarbij een radicale rectumresectie wordt verricht door het volgen van anatomische vlakken langs de bekkenwand en langs de organen in het bekken. Door deze anatomische vlakken nauwgezet, door middel van scherpe

dissectietechnieken en onder direct zicht te volgen kan een resectie-preparaat verkregen worden met een glad oppervlak, zonder letsels tot de darmwand of tot in de tumor. Het oppervlak van dit resectie-preparaat bestaat uit een intacte mesorectale vetlaag. Een radicale operatie kan worden uitgevoerd, omdat in het merendeel van de gevallen de rectumtumor met zijn eventuele lymfklier metastasen beperkt is tot dit mesorectum. Binnen de TME kan gekozen worden voor een abdominoperineale resectie (APR) of een laag anterieure resectie (LAR). Als het technisch mogelijk is een lage anastomose te maken zal dat vaak de voorkeur verdienen om zo een permanent colostoma te vermijden. Echter, indien de tumor tot vlak bij of in de anale sfincter groeit zal het niet mogelijk zijn om een radicale resectie te verrichten met behoud van de anus. In zo'n geval is het onmogelijk een LAR uit te voeren. Na het verrichten van een LAR ontstaan er regelmatig complicaties. Deze complicaties zijn te verdelen in septische en functionele complicaties. Septische complicaties zijn naadlekkage, abdominale/bekken abscessen, wondinfecties en een persisterende presacrale sinus. De incidentie van septische complicaties varieert sterk tussen de 10% en 20%. De belangrijkste septische complicatie betreft een naadlekkage hiervan ligt de incidentie rond de 10 procent. Septische complicaties gaan gepaard met een aanzienlijke morbiditeit en zelfs mortaliteit. De mortaliteit van naadlekkage ligt rond de 30%. De kans op naadlekkage wordt groter, indien de patiënt ouder is of ernstige comorbiditeit heeft. Volgens Enker et.al. wordt de kans op naadlekkage en andere septische complicaties vergroot door de neoadjuvante therapie. Een naadlekkage leidt over het algemeen tot een langdurig herstelproces met meerdere operatieve ingrepen. We verwachten dat er een onderrapportage is van het aantal septische complicaties en ook van het aantal naadlekkages. Een presacraal abces kan het gevolg zijn van een minimale naadlekkage. Door een kleine naadlekkage komt er fecale verontreiniging in de presacrale holte waardoor deze abscessen zich ontwikkelen. Bovendien is er maar een studie die de incidentie beschrijft van een chronische presacrale holte, welke vaak het gevolg is van presacrale abscessen of wel een naadlekkage. Op langere termijn kunnen functionele problemen een rol spelen, als gevolg van een verminderde functie van het neorectum. Het betreft vooral de fecale evacuatiestoornissen en/of incontinentie.

Tot op heden is er nog geen goede oplossing voor de preventie van de septische complicaties na LAR voor rectumcarcinomen. Dit terwijl de impact van deze complicaties, zoals hierboven beschreven, erg groot is. Vaak zijn meerdere re-operaties of interventies genoodzaakt, hetgeen kan leiden tot een langere opnameduur, op termijn slechtere functionele resultaten, definitief stoma en verminderde kwaliteit van leven. Bovendien is adjuvante therapie soms niet meer mogelijk, hetgeen een negatief effect zou kunnen hebben op het recidief percentage en dus gevolgen kan hebben voor de overleving.

Naadlekkage is een van de belangrijkste risico's op het ontstaan van septische complicaties. Het risico op een naadlekkage wordt vergroot door onvoldoende bloedvoorziening, intra-operatief bloedverlies, preoperatieve chemotherapie, spanning op de naad en een moeizame anastomose. In deze studie willen we het effect van autologe groeifactoren in de vorm van L-PRP (Biomet Biologics, LLC), al of niet gecombineerd met omentumplastiek als bovenstaand beschreven onder

intervention, op postoperatieve septische complicaties onderzoeken. L-PRP werkt via de degranulatie van alfa granules in trombocyten, die groeifactoren bevatten. De actieve secretie van deze groeifactoren wordt geïnitieerd door de stolling. Ten gevolge van de stolling worden de groeifactoren vrijgegeven uit de cel via het celmembraan. De gesecreteerde groeifactoren binden direct aan het externe oppervlak van de wond via transmembraneuze receptoren. Deze receptoren induceren vervolgens de activatie van een intern signaal eiwit die expressie van een normale gen sequentie van de cel veroorzaakt en deze zorgt voor onder andere cel proliferatie, angiogenese, epithelialisatie, matrix vorming en collageenvorming. Belangrijk om te weten is dat L-PRP groeifactoren nooit de cel in gaan, ze zijn daarom ook niet muterend voor de cel, ze stimuleren normale genezing, alleen dan veel sneller. Er is een stijgende bewijslast dat L-PRP de wondgenezing bevordert. Dit bewijs heeft tot nu toe met name betrekking op wonden aan de onderste extremiteiten en huidtransplantaten maar volgens onze hypothese zou het ook effectief moeten zijn bij de genezing van darmanastomosen.

Met betrekking tot onze studie worden twee werkingsmechanismen gehypothetiseerd:

1. L-PRP stimuleert de angiogenese en microcirculatie en daarmee de genezing van de anastomose, en
2. L-PRP stimuleert de groei van pluri-potente stamcellen (in het omentum) en daarmee de genezing van de anastomose. Dit zou bovendien ook van invloed kunnen zijn op de vorming van het granulatieweefsel, dat een beschermend effect kan hebben voor de naad en bovendien holtevorming vermindert.

Peroperatief zullen de groeifactoren uit het plasma van de patiënt gefilterd worden, waarna deze in de vorm van een gel op de darmnaad worden aangebracht. L-PRP zal worden geprepareerd met behulp van Plasmax system (Biomet Biologics, LLC.). Platelet Rich Plasma (PRP) is een autologe concentratie van humane bloedplaatjes in een klein bloedvolume. Vanwege deze concentratie van plaatjes bevat het ook 7 fundamentele groeifactoren die actief worden gesecreteerd door de bloedplaatjes om de wondgenezing te initiëren¹⁶. Hiertoe behoren drie vormen van platelet-derived growth factor (PDGF $\alpha\alpha$, PDGF $\beta\beta$, PDGF $\alpha\beta$), twee transforming growth factors- β (TGF β 1, TGF β 2), vascular endothelial growth factor (VEGF) en epithelial growth factor (EGF). De groeifactoren uit PRP komen niet de cel in en stimuleren enkel het normale helingsproces¹⁶.

De rol van BIOMET bij deze studie is zeer beperkt. Zij zullen het Plasmax system leveren en de onderzoekers instrueren hoe dit te gebruiken. Dr. Van Gemert heeft reeds ervaring met dit systeem bij eerdere onderzoeken. BIOMET zal op geen enkele manier invloed hebben op de inhoud van de studie of het protocol.

Doel van het onderzoek

Onderzoeken of toediening van PRP op de anastomose septische complicaties kan voorkomen bij patiënten met een LAR voor rectumcarcinoom.

Onderzoeksopzet

Een single center pilot studie onder 25 patiënten die in aanmerking komen voor een lage anterieure resectie vanwege een rectumcarcinoom.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De LAR wordt gestandaardiseerd uitgevoerd: omentumplastiek, protectief stoma, darmvoorbereiding, Douglasdrain 2 uur dicht laten en daarna open en na 24 uur verwijderen. Per-operatief zal 60 mL bloed worden afgenomen via de reeds ingebrachte infuusnaald, waarna het Platelet Rich Plasma uit het bloed kan worden geïsoleerd en worden aangebracht op de anastomose.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn geen risico's verbonden aan dit onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Atrium Medisch Centrum

Henri Dunantstraat 5
Heerlen 6419 PC
NL

Wetenschappelijk

Atrium Medisch Centrum

Henri Dunantstraat 5
Heerlen 6419 PC
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)

Patienten die in aanmerking komen voor een lage anterieure resectie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patienten die fysiek niet in staat zijn om invasieve chirurgie te ondergaan zoals lage anterieure resectie

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Preventie

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 25

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-03-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

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	NL40558.096.12