

Prospectieve vergelijkende studie tussen Deflux® en Vantris® voor de endoscopische behandeling van vesico-ureterale reflux bij kinderen.

Gepubliceerd: 02-11-2012 Laatste bijgewerkt: 18-07-2024

Eerste doel: er is geen significant verschil in slaagkansen voor endoscopische behandeling van VUR na inspuiting met Deflux® of met Vantris® voor de verschillende graden VUR. Indien er een verschil is, is dit ten voordele van Vantris® secundaire...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Nier- en urinewegaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON41581

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DeVan studie

Aandoening

- Nier- en urinewegaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

reflux, VUR

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bulkvormende stof, prospectief gerandomiseerde studie, subureterale injectie, vesico-ureterale reflux

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De proportie van succesvolle behandelingen per behandelarm is gelijk (succesvol = VUR kleiner of gelijk aan 1 en/of geen urineweginfecties 6 maand na de operatie) voor beide studieproducten. In het geval ze dat niet zijn, zijn er meer successen in de Vantris®- behandelarm

Secundaire uitkomstmaten

- behandeling met Vantris® is kosteneffectief tov behandeling met Deflux®
- er is geen significant verschil in aantal urineweginfecties 6 maanden na endoscopische behandeling in beide behandelarmen. Indien dit wel het geval is, zijn er minder infecties na behandeling met Vantris®
- er is geen significant verschil tussen beide behandelarmen in het aantal urineweginfecties bij de lange termijn follow-up (1,2,5,5,10 jaar na behandeling). Indien dit wel het geval is, zijn er minder infecties na behandeling met Vantris®

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Vesico-ureterale reflux (VUR) is een (meestal) aangeboren aandoening van de vesico-ureterale junctie. De oorzaak is een insufficiënt sluitmechanisme van de uretermonding in de blaas, waardoor urine kan terugstromen van de blaas naar de nier. Op zich is dit niet schadelijk, maar het is wel de oorzaak van een verhoogd risico op nierbekkenontsteking. Ten gevolge van nierbekkenontstekingen

kunnen, zeker bij jongere kinderen, littekens aan de nier ontstaan. Antibioticaprofylaxe kan dit risico verlagen, maar niet doen verdwijnen. VUR kan spontaan verdwijnen tijdens de groei. Een slecht plasgedrag en recidiverende urineweginfecties kunnen dit proces verstoren of verhinderen. Het is daarom belangrijk dat deze factoren zoveel mogelijk gecontroleerd en behandeld worden vooraleer over te gaan tot een operatieve correctie van de VUR. Normaalgezien wordt een conservatief beleid met behulp van antibioticaprofylaxe aangehouden totdat het kind zindelijk is. Bij jongens wordt dan de antibioticaprofylaxe gestopt, en indien jongens geen urineweginfecties meer doormaken, hoeft geen verdere behandeling doorgevoerd en wordt de jongen slechts gecontroleerd met echo (niergroei) en bloeddrukmetingen (hypertentie op het spoor komen bij eventuele littekens). Meisjes hebben een kortere plasbuis, en zijn daarom veel gevoeliger dan jongens voor urineweginfecties, en dat levenslang. Daarom wordt bij meisjes VUR altijd behandeld indien ze hoger is dan VUR graad I, en indien deze niet spontaan verdwijnt na enkele jaren follow-up met antibioticaprofylaxe.

In de Zweedse Refluxstudie werd aangetoond dat na 2 jaar follow-up met antibioticaprofylaxe of na endoscopische behandeling, het risico op nierschade significant verminderd was tov follow-up zonder behandeling. Gezien de toename van microbiele resistentie tegen antibiotica, is langdurig gebruik ervan echter moeilijk verdedigbaar in situaties waar de kans op het spontaan verdwijnen van vesico-ureterale reflux, laag is.

Operatieve correctie van vesico-ureterale reflux kan ook doorgevoerd worden indien doorbraakinfecties optreden onder antibioticaprofylaxe. Ook de voorkeur van de ouders speelt een rol: ondanks adequate counseling prefereren sommige ouders een operatieve behandeling boven het langdurig geven van lage doses antibiotica. Er zijn 2 soorten operatieve behandeling: de endoscopische, gereserveerd voor lagere graden van reflux, en een open chirurgische ureterreïmplantatie. Deze studie richt zich op de endoscopische behandeling van vesico-ureterale reflux.

Een endoscopische behandeling van vesico-ureterale reflux gebeurt door tijdens een cystoscopie een bulkvormende substantie onder het ureterosteum te spuiten. Gewoonlijk wordt dit een Sting-procedure genoemd. De techniek is in principe geëigend voor alle graden van VUR, maar heeft de hoogste slaagkansen bij de lagere graden van reflux. Andere factoren die het slagen van de ingreep beïnvloeden, zijn de correcte positie van de substantie ten opzichte van het osteum, en (voor de lange termijnresultaten) de mate waarin het product verdwijnt door resorptie of andere oorzaken.

Wanneer na 1 endoscopische correctie nog vesico-ureterale reflux aangetoond wordt, kan een tweede injectie gebeuren. Een derde injectie is meestal niet zinvol, meestal wordt in dat geval over gegaan tot open chirurgie met hogere slaagkansen. In Nederland wordt meestal Deflux® gebruikt als bulkvormende substantie. Het product heeft door goede marketing nagenoeg een monopolpositie op de Nederlandse markt verworven. Internationaal, en in een paar centra in Nederland, wordt ook nog Macroplastique® gebruikt. Dit product is echter niet heel populair omdat het veel weefselschade onder vorm van verkalkingen en

granulomen veroorzaakt.

Persistentie of recidief van VUR wordt aangetoond met behulp van een mictiecystogram. Omdat dit een onderzoek is dat stralingsbelasting veroorzaakt, en hiervoor het inbrengen van een blaascatheter nodig is, is het vrij belastend. Daarom voeren sommige kinderurologen na een endoscopische behandeling van laaggradige VUR geen controle door, maar stoppen ze de antibioticaprofylaxe na 4 tot 6 weken na de behandeling. Alleen bij die kinderen die een recidief infectie krijgen, ondergaan dan nog een mictiecystogram. Bij hogere graden VUR wordt wel door iedereen een radiologische controle doorgevoerd.

Het ideale bulkvormende product heeft een aantal kenmerken:

1. het is makkelijk injecteerbaar
2. het is inert
3. het is permanent (resobeert niet)
4. het verandert niet van consistentie gedurende de jaren (verkalken, granuloomvormend edm)
5. het is kosten-effectief
6. de kans om met het product VUR te behandelen, benadert de slaagkans van een open chirurgische procedure (>95%slaagkans)

Vantris® is een nieuw product voor het behandelen van VUR op de Europese markt. In de kinderurologische literatuur en op congressen worden veelbelovende resultaten gepresenteerd (84,4% slaagkans voor Vantris® tov 71% kans voor Deflux®). De rapporten zijn echter schaars, en niet steeds onafhankelijk. Dierexperimenteel onderzoek heeft aangetoond dat het product zijn geïnjecteerde consistentie behoudt, en dat het niet verdwijnt in de loop van de tijd. Het product is op de markt goedkoper dan de andere beschreven producten. Er is echter nog nooit een vergelijkend onderzoek uitgevoerd tussen Vantris® en Deflux®, niet voor de korte termijnresultaten en ook niet voor lange-termijn follow-up. In het kader van marktwerving werden Nederlandse kinderurologen door de inkoopdienst van sommige ziekenhuizen gevraagd over te schakelen naar het goedkopere product. Omdat ze dit niet ongecontroleerd willen doen, zelfs al staat de "wet medische hulpmiddelen" dit toe, werd deze studie opgezet.

Doel van het onderzoek

Eerste doel: er is geen significant verschil in slaagkansen voor endoscopische behandeling van VUR na inspuiting met Deflux® of met Vantris® voor de verschillende graden VUR. Indien er een verschil is, is dit ten voordele van Vantris®

secundaire doelen:

1. behandeling met Vantris® is kosteneffectief vergeleken met behandeling met Deflux®
2. Er is geen significant verschil in aantal urineweginfecties in beide behandelarmen 6 maanden na endoscopische injectie. Dit verschil is er ook niet

na 1,2.5,5, en 10 jaar. Indien er een verschil meetbaar is, is dit ten voordele van Vantris®

3. Er is geen significant verschil in recidief VUR tussen beide behandelarmen op lange termijn (1,2.5,5,10 jaar na endoscopische injectie). Indien er een verschil meetbaar is, is dit ten voordele van Vantris®

Onderzoeksopzet

Multi-center enkelblinde gerandomiseerde studie bij kinderen met VUR waarbij een endoscopische correctie gepland is.

Duur van de studie: 12,5 jaar in totaal

- eerste eindpunt: 6 maanden na randomisatie van de laatste patiënt
- tweede eindpunt: 10 jaar na randomisatie van de laatste patiënt

Volgens de huidige standaard moeten de volgende onderzoeken preoperatief uitgevoerd worden:

- Mictiecystogram om de graad VUR aan te tonen
- DMSA scan om preoperatieve verlittekening van de nier aan te tonen of uit te sluiten
- creatinine om de nierfunctie te controleren
- echo van de nieren om de niergrootte en eventuele verwijding van de nier aan te tonen
- urineonderzoek om een urineweginfectie tijdens de operatie uit te sluiten

Voor de operatieve procedure zal de behandelend kinderuroloog niet afwijken van zijn huidige injectietechniek. Deze techniek, maar ook de manier van follow-up postoperatief wordt voor de aanvang van de studie schriftelijk door elke inkluderende arts vastgelegd (attachment 4). Hij of zij zal een formulier ondertekenen dat hij/zij van deze vastgelegde procedures slechts zal afwijken ná overleg met de coördinerend investigator. Concreet betekent dit dat sommige kinderurologen de resolutie van VUR zullen bevestigen middels een mictie-cystourethrogram, en dat anderen in de plaats hiervan het kind zorgvuldig zullen monitoren voor het al dan niet optreden van urineweginfecties. Pas nadat een urineweginfectie gedocumenteerd is, zal in dit geval een mictiecystourethrogram doorgevoerd worden. De reden voor het hebben van verschillende manieren van follow-up is, dat in de literatuur geen eensgezindheid bestaat over de te volgen postoperatieve procedures. Het doorvoeren van een mictiecystourethrogram verzekert de ouders en kinderurologen van het slagen van de operatie, maar het is een last voor het kind. Het niet doorvoeren van een radiografische controle belast het kind minder, maar kan leiden tot anders vermijdbare onrust bij de ouders, wat op zich weer leidt tot meer (onnodige) contacten met de behandelend kinderuroloog. Gezien VUR op zich niet schadelijk is, maar de urineweginfecties het wel kunnen zijn, lijkt het op zichzelf onschadelijk in het geval van een lage kans op urineweginfecties te wachten totdat ouders zich melden wanneer ze vermoeden dat hun kind een pyelonefritis heeft. Na endoscopische behandeling dienen urineweginfecties

gedocumenteerd te worden met een stick of een microsopisch onderzoek van de urine die op een schone manier verkregen is (clean catch of midstream voor een kind met koorts, waarbij een reincultuur geweekt wordt, gekatheteriseerde urine in de andere gevallen), en een kweek.

De lange termijn follow-up zal gebeuren door middel van telefonische interviews door de behandelend kinderuroloog. Indien het klinisch noodzakelijk gevonden wordt, kunnen bijkomende tussentijdse onderzoeken doorgevoerd en gerapporteerd worden.

Een DMSA is een nucleair onderzoek met stralingsbelasting. Na endoscopische behandeling van VUR is het alleen geïndiceerd in geval van een febriele urineweginfectie (pyelonefritis). Indien geen febriele urineweginfecties opgetreden zijn, is nieuwvorming van littekens aan de nieren onwaarschijnlijk, hetgeen het doorvoeren van een DMSA overbodig maakt.

Urine microscopisch onderzoek en kweek zijn niet nodig en onnodig belastend wanneer er geen tekens zijn van een actieve urineweginfectie. In alle gevallen van een verdenking op urineweginfectie en/of koorts, moet een microscopisch urineonderzoek en een urinekweek gebeuren om een actieve infectie uit te sluiten.

Inschatting van belasting en risico

We vergelijken een gangbare therapie, doorgevoerd met verschillende producten die beide CE-gemarkeerd zijn. Beide producten worden gebruikt binnen de context van hun goedkeuring. De kinderen die aan de studie deelnemen, zullen niet onderworpen worden aan extra onderzoeken, maar zullen behandeld worden volgens reeds bestaande protocollen in elk centrum. De reden dat we deze studie doen, is, dat beide producten nog nooit met elkaar vergeleken zijn, en omdat de Nederlandse kinderurologen niet willen overgaan van het ene op het andere product zonder dat dit binnen gecontroleerde omstandigheden gebeurt. Het mogelijk verkoopargument dat het ene product goedkoper of beter zou zijn dan het andere, zal onderzocht worden binnen deze studie.

Zou deze studie niet doorgevoerd worden, zouden de Nederlandse kinderurologen in het kader van marktwerking mogelijk gedwongen worden het goedkopere product te gebruiken zonder dat enige registratie van het effect van dit product op de gezondheidszorg zou plaats vinden. Zouden er problemen optreden in de toekomst, zal dit in dat geval, slechts toevallig of retrospectief aan het licht komen.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

de Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

de Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

VUR graad II tot V, gediagnosticeerd door een MCUG < 1 jaar voor geplande operatie
geen of behandeld dysfunctioneel plaspatroon
geen of behandelde verstopping
geen actieve urineweginfectie op de dag van de operatie
kind tussen 1 en 18 jaar
normaal serumcreatinine

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

urineresidu van > 10% van de functionele blaascapaciteit na mictie bij herhaaldelijk meten
neurogene of niet-neurogene blaasfunctiestoornis of een voorgeschiedenis van
intermitterende catheterisatie
eerdere operaties aan de urinewegen
onbehandelde actieve urineweginfectie
onbehandelde verstopping
Kinderen wiens ouders owv principiële of andere redenen weigeren antibioticaprofylaxe te
geven in het geval de kinderuroloog dat noodzakelijk vindt
bewezen onvoldoende compliantie met het gevoerde beleid
abnormale waarde van het serumcreatinine

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Enkelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-02-2013
Aantal proefpersonen:	330
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Deflux en Vantris
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	NL40924.029.12