

De ORANGE II PLUS - Trial: een internationale multicenter randomized controlled trial naar open versus laparoscopische leverchirurgie (hemihepatectomie en postero-superieure leversegment resectie).

Gepubliceerd: 07-08-2013 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Hypotheses: - Bij patiënten die een laparoscopische linker of rechter hemihepatectomie ondergaan (met of zonder de noodzaak tot een aanvullende wigresectie of metastasectomie) is de tijd tot functioneel herstel 2 dagen korter dan bij patiënten die...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44701

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ORANGE II PLUS

Aandoening

- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Verwijdering van de halve lever of verwijdering van de rechtsboven gelegen delen van de lever middels open chirurgie of kijkoperatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: hemihepatectomie, laparoscopie, open, postero-superieur

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Tijd tot functioneel herstel

Secundaire uitkomstmaten

- Opnameduur
- Intra-operatief bloedverlies
- Operatietijd
- (Lever specifieke) morbiditeit
- Heropname percentage
- Resectiemarge
- Kwaliteit van leven
- Lichaamsbeeld en cosmetiek
- Redenen voor vertraging in ontslag na functioneel herstel
- Langetermijn incidentie van littekenbreuken
- Medische en maatschappelijke kosten gedurende 1 jaar
- Tijd tot start van adjuvante chemotherapie
- 5-jaarsoverleving

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chirurgie van colorectale levermetastasen is een potentieel curatieve therapie en is uitgegroeid tot de standaard zorg bij correct gestadieerde patiënten. Het biedt een 5-jaarsoverleving variërend van ongeveer 38 tot 61% in selecte gevallen, waarvan 30% tien jaar of langer zal overleven, vergeleken met een vijfjaarsoverleving van 5% voor patiënten die niet voor chirurgie in aanmerking zijn gekomen. Leverchirurgie is tevens een algemeen geaccepteerde therapie voor de behandeling van symptomatische benigne laesies en leverafwijkingen van onbekende aard of grootte. Hoewel de huidige overleving een grote verbetering toont ten opzichte van vroeger, is er nog steeds ruimte voor verbetering van de behandeling van deze patiënten, waaronder de chirurgie. Open leverchirurgie is momenteel de standaardbehandeling van primaire en secundaire levertumoren. Zowel de open hemihepatectomie als de open postero-superieure leversegment resectie vereisen een grote incisie om voldoende toegang te krijgen tot het abdomen en om adequate controle te waarborgen. Dit heeft echter een significante invloed op het herstel van de patiënt en kan, zeker bij kleine resecties, de voornaamste component van het chirurgisch trauma vormen. Vooruitgang in chirurgische techniek en ervaring maken het nu mogelijk om deze operaties met kleine sneden uit te voeren door een laparoscopische benadering te hanteren. Hoewel het nut van de laparoscopische leverchirurgie is aangetoond, hanteren slechts selecte centra deze techniek als primaire chirurgische modaliteit.

De laparoscopische leverresectie werd voor het eerst beschreven in 1991. In het laatste decennium is de methode algemeen geaccepteerd voor gebruik bij diverse leveroperaties. Meerdere retrospectieve case series, patiëntencohort studies, systematische reviews en meta-analyses hebben de open leverchirurgie met de laparoscopische benadering vergeleken en laten zien dat laparoscopische leverresectie veilig kan worden toegepast voor de verwijdering van zowel kwaadaardige als goedaardige afwijkingen in de lever. Laparoscopische leverresectie wordt geassocieerd met een kortere opnameduur, lager intraoperatief bloedverlies, verminderde postoperatieve pijn en sneller herstel. Desondanks blijven er zorgen bestaan over de operatieduur, de mogelijkheid tot het controleren van bloedingen en de oncologische uitkomsten op de lange termijn.

Aanvankelijk werden de linker laterale segmenten van de lever gekozen voor anatomische laparoscopische resectie, met goede resultaten. Veel levercentra wereldwijd hanteren momenteel laparoscopie voor de operatieve verwijdering van de voorste leversegmenten. Terwijl case-control studies voldoende lijken om de zorgen omtrent de laparoscopische mineure resecties en de links lateral sectionectomieën te weerleggen, is de toepassing van laparoscopie door

hepatobiliaire oncologische chirurgen voor majeure hepatectomieën en resecties van postero-superieure leversegmenten beperkt. Behalve het relatief lage aantal patiënten zijn de majeure laparoscopische leverresecties technisch veeleisend, herbergen ze een significante leercurve, nemen ze veel tijd in beslag, wordt vermoed dat ze een hoger risico op morbiditeit geven en is er in het algemeen onvoldoende bewijs. Desondanks brachten de eerste publicaties over de uitvoering van laparoscopische hemihepatectomieën een nieuwe impuls voor de toepassing van de laparoscopie bij majeure leverresecties, want deze toonden de veiligheid en effectiviteit aan van deze operaties indien door experts uitgevoerd.

Een makkelijk te meten en vaak gebruikte uitkomstmaat binnen chirurgisch onderzoek is het ziekenhuisverblijf, oftewel de tijdsduur voor patiënten om uit het ziekenhuis te worden ontslagen na operatie. Over het algemeen is de mediane opnameduur 3.5 tot 10.0 dagen en 6.0 tot 13.1 dagen na respectievelijk open en laparoscopische leverchirurgie in de Europese centra. Voor majeure leverchirurgie in gespecialiseerde centra varieert de mediane opnameduur 6 tot 12.5 dagen voor open en 4 tot 8.2 dagen voor laparoscopische resectie. En voor postero-superieure leversegment resecties bedraagt het mediane ziekenhuisverblijf 6 dagen (3-44 dagen) voor de open en 4 dagen (1-11 dagen) voor de laparoscopische benadering. Behalve de directe voordelen voor de patiënt, zoals lager intraoperatief bloedverlies, verminderde postoperatieve pijn, sneller herstel en een korter ziekenhuisverblijf, heeft de laparoscopische leverchirurgie ook potentie om de lange termijn uitkomsten te verbeteren, zoals het verminderen van complicaties, het verbeteren van de kwaliteit van leven, het verbeteren van het lichaamsbeeld en het garanderen van de vroege start en voltooiing van adjuvante therapieën. Echter, het bewijs hiervoor is spaarzaam en eerstegraads bewijs moet nog worden geleverd.

Op een internationaal consensus congres dat over laparoscopische leverchirurgie in Morioka in 2014 werd gehouden, werd geconcludeerd dat laparoscopische resecties van postero-superieure leversegmenten onder de 'majeure' leverchirurgie zouden moeten worden geschaard. Hoewel parenchymsparende resecties van laesies in de postero-superieure leversegmenten vaak mineur zijn wat betreft het verwijderde levervolume, zijn ze vaak technisch majeur door de anatomische locatie van de te verwijderen segmenten. Op hetzelfde congres werd gemeld dat de majeure laparoscopische leverchirurgie (waaronder de hemihepatectomieën en dus ook de postero-superieure leversegment resecties vallen) zich nog in de exploratieve- of leerfase (IDEAL 2b) bevond en met grote voorzichtigheid moest worden geïntroduceerd. Daarnaast werd met klem aangespoord tot het uitvoeren van kwalitatief hoogstaander onderzoek gezien de, over het algemeen, lage kwaliteit van de beschikbare vergelijkende onderzoeken van de majeure leverchirurgie.

Behalve de verbeteringen in de majeure laparoscopische leverchirurgie, is er ook enthousiasme ontstaan over initiatieven die de perioperatieve zorg standaardiseren, zoals het "Enhanced Recovery After Surgery" (ERAS®) programma.

Dit is een versneld herstel programma, afgeleid van Kehlet's pionierswerk in het multimodale chirurgische zorggebied, en behelst het optimaliseren van verschillende aspecten van de perioperatieve behandeling van patiënten die uitgebreide abdominale chirurgie ondergaan. In de leverchirurgie werd aangetoond dat het functioneel herstel en het ziekenhuisverblijf na open en laparoscopische leverchirurgie korter was indien de patiënten volgens het multimodale ERAS® programma waren behandeld. Functioneel herstel kan worden beschouwd als het moment dat het medische gezien verantwoord is om een patiënt uit het ziekenhuis te ontslaan. Het is belangrijk om te benadrukken dat er een discrepantie bestaat tussen het ziekenhuisverblijf en de tijd tot functioneel herstel, aangezien dat wordt beïnvloed door tertiaire factoren (buiten het ziekenhuis) zoals de onzekerheid van de patiënt, problemen in de thuiszorg of logistieke problemen. Het scoren van functioneel herstel in plaats van ziekenhuisverblijf zou dus een adequatere, betrouwbaardere en makkelijker te vergelijken uitkomstmaat kunnen zijn.

Een onderzoek waarbij de open met de de laparoscopische benadering wordt vergeleken bij patiënten die majeure leverchirurgie ondergaan (hemihepatectomie danwel parenchymsparende postero-superieure leversegment resectie) is van groot belang en nut voor de klinische praktijk. Binnen het raamwerk van geoptimaliseerde perioperatieve zorg, bredere indicaties voor leverchirurgie en verdere invoering van laparoscopische leverresecties, is er een grote behoefte aan gerandomiseerd onderzoek. De internationale multicenter ORANGE II PLUS-Trial heeft tot doel om de open chirurgie met de laparoscopische chirurgie te vergelijken voor patiënten die een hemihepatectomie en voor patiënten die een parenchymsparende postero-superieure leversegment verwijdering ondergaan. Hierbij wordt primair gekeken naar de tijd tot functioneel herstel en secundair worden ziekenhuisverblijf, intraoperatief bloedverlies, operatieduur, resectiemarge, tijd tot starten van adjuvante chemotherapie, heropname percentage, (lever specifieke) morbiditeit, kwaliteit van leven, lichaamsbeeld, redenen voor vertraging in ontslag na functioneel herstel, lange termijn incidentie van littekenbreuken, medische en maatschappelijke kosten gedurende 1 jaar en algemene vijfjaarsoverleving beoordeeld.

Doel van het onderzoek

Hypotheses:

- Bij patiënten die een laparoscopische linker of rechter hemihepatectomie ondergaan (met of zonder de noodzaak tot een aanvullende wigresectie of metastasectomie) is de tijd tot functioneel herstel 2 dagen korter dan bij patiënten die de open procedure krijgen.
- Bij patiënten die een laparoscopische parenchymsparende postero-superieure leversegment resectie ondergaan is de tijd tot functioneel herstel 2 dagen korter dan bij patiënten die de open procedure krijgen.

Primaire doel: bewijs leveren voor een sneller functioneel herstel van laparoscopische ten opzichte van open leverchirurgie - voor de gebruikelijke

indicaties en binnen een versneld herstel programma - bij:

- Patiënten die een linker of rechter hemihepatectomie (met of zonder de noodzaak tot een aanvullende wigresectie of metastasectomie) ondergaan.
- Patiënten die een parenchymsparende postero-superieure leversegment resectie ondergaan.

Secundaire doelen: bewijs leveren voor de voordelen van laparoscopische ten opzichte van open leverchirurgie - voor de gebruikelijke indicaties en binnen een versneld herstel programma - in het kader van ziekenhuisverblijf, intraoperatief bloedverlies, operatietijd, resectiemarge, tijd tot het starten van adjuvante chemotherapie, heropname percentage, (lever-specifieke) morbiditeit, kwaliteit van leven, lichaamsbeeld, redenen voor uitstel van ontslag na functioneel herstel, lange termijn incidentie van hernia cicatricialis, ziekenhuis- en maatschappelijke kosten gedurende een jaar en algehele vijfjaarsoverleving bij:

- Patiënten die een linker of rechter hemihepatectomie (met of zonder de noodzaak tot een aanvullende wigresectie of metastasectomie) ondergaan.
- Patiënten die een parenchymsparende postero-superieure leversegment resectie ondergaan.

Onderzoeksopzet

De internationale en multicenter ORANGE II PLUS - Trial is een prospectief, dubbel-geblindeerd, gerandomiseerd controlegroep onderzoek bij twee verschillende en onafhankelijke patiëntengroepen, ieder resulterend in twee armen (open versus laparoscopie) met een parallelle registratie. Deze patiëntengroepen omvatten patiënten die een linker of rechter hemihepatectomie moeten ondergaan en patiënten die een parenchymsparende resectie van de postero-superieure leversegmenten moeten krijgen (betrekking hebbend op een of twee van de segmenten 4a, 7, 8). Alle patiënten zullen deelnemen aan een versneld herstel programma.

Uitgangswaarden van de primaire en secundaire uitkomstmaten worden voorafgaand aan de chirurgie vastgesteld. Voorts worden gegevens verzameld tijdens de operatie, gedurende de opname en op het moment van ontslag uit het ziekenhuis. Follow-up zal plaats vinden op respectievelijk 10 dagen, 3, 6, 12 maanden en 5 jaar na ontslag.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Randomisatie voor open of laparoscopische chirurgie van twee onafhankelijke en verschillende patiëntengroepen: Of: patiënten die een linker/rechter hemihepatectomie moeten ondergaan (met of zonder de noodzaak voor één aanvullende wigresectie of metastasectomie) Of: patiënten die een parenchymsparende resectie van een of twee van de leversegmenten 4a, 7, 8 moeten ondergaan.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn geen risico's of voordelen verbonden aan studiedeelname.

De voornaamste belasting voor de patiënten zal de blindering zijn.

Extra belasting voor de patiënt omvat het invullen van vragenlijsten:

- 3 vragenlijsten bij opname (15 minuten)
- een patiëntendagboek gedurende de opname (2 minuten per dag)
- 3 vragenlijsten bij ontslag (15 minuten)
- 3 vragenlijsten 10 dagen, 3 maanden, 6 maanden en 12 maanden. na ontslag (15 minuten per moment)

Verder zal er nog 1 jaar na de operatie een echo gemaakt worden om een eventueel aanwezige hernia cicatricialis te diagnosticeren. In totaal zal de patiënt 5 jaar worden opgevolgd om de 5-jaarsoverleving te kunnen bepalen.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debeyeplein 25
Maastricht 6229 HX
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debeyeplein 25
Maastricht 6229 HX
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)

- Of: patiënten die in aanmerking komen voor een linker/rechter hemihepatectomie, met of zonder de noodzaak voor één aanvullende wigresectie of metastasectomie, voor geaccepteerde indicaties.
- Of: patiënten die in aanmerking komen voor een parenchymsparende leverresectie (inclusief wigresecties en volledige segmentectomieën) van een of twee segmenten 4a/7/8, voor geaccepteerde indicaties. Een segment 6/7 resectie zou ook geschikt zijn.
- In staat om de aard van de studie te begrijpen en wat van hen verwacht wordt.
- Mannen en niet zwangere, niet lacterende vrouwen van 18 jaar en ouder.
- BMI tussen en inclusief 18-35.
- Patiënten met ASA-classificatie: I-II-III.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Niet in staat om (geschreven) informed consent te geven.
- Of: patiënten die een leverresectie ondergaan anders dan een linker/rechter hemihepatectomie, met of zonder de noodzaak voor één aanvullende wigresectie of metastasectomie.
- Of: patiënten die een leverresectie ondergaan anders dan een parenchymsparende resectie van een of twee segmenten 4a/7/8.
- Patiënten die een parenchymsparende lever resectie ondergaan waar segment 1 bij betrokken is. Dit is vanwege de hoge moeilijkheidsgraad.
- Patiënten met een laesie in de lever die te dicht op de vasculaire of biliaire structuren zit om laparoscopisch geopereerd te worden.
- Patiënten met ASA-classificatie: IV-V
- Rehepatectomie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	24-10-2013
Aantal proefpersonen:	100
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit

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
ClinicalTrials.gov	NCT01441856
CCMO	NL36215.068.11