

Intra operatieve visualisatie en behandeling van speekselklieren aangedaan door het syndroom van Sjögren door middel van echogeleide sialendoscopie: een pilot studie

Gepubliceerd: 08-05-2020 Laatste bijgewerkt: 19-03-2025

Ons primaire doel is om de praktische uitvoerbaarheid en veiligheid van de toepassing van microbelletjes en echografie in de speekselklieren aangetast door het syndroom van Sjögren te onderzoeken.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49417

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Echogeleide sialendoscopie

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Endocriene klieren therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

Hyposalivatie, Syndroom van Sjogren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Echogeleid, Microbubbels, Sialendoscopie, Syndroom van Sjögren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De belangrijkste eindpunten zijn technische haalbaarheid en veiligheid van de experimentele behandeling. Technische haalbaarheid zal worden gedefinieerd als voltooiing van het experimentele protocol tijdens de procedure. De veiligheid zal worden bepaald door sterfte en het optreden van AE's en SAE's gerelateerd aan de behandeling tijdens de onderzoeksperiode.

Secundaire uitkomstmaten

- Bepaling van veranderingen, vergeleken met de uitgangswaarde, van de niet-gestimuleerde splijting van de gehele mond (UWS), de gestimuleerde speekselstroom in de gehele mond en de gestimuleerde speekselklank (SPF) na contrastversterkte echogeleide sialendoscopie.
- Analyse van de speekselcytokineprofielen (IL-1*, IL-6, BAFF, IL-12, IL-18, TNF*). Op deze wijze krijgen wij een eerste indruk van een mogelijk effect van onze sialendoscopische behandeling op de speekselsamenstelling. Wij weten dat er een effect is op de secretie maar er is nog geen informatie over het effect op de samenstelling. Dit is nog niet eerder onderzocht en daarom is dit toegevoegd als een secundaire uitkomstmaat. Het zou zonde zijn om het speeksel

dat verzameld is voor het bepalen van de secretiesnelheid weg te gooien. Zo kan het nog een 2e doel dienen

- Meting van veranderingen in de Clinical Oral Dryness Score (CODS), na het uitvoeren van contrastversterkte sialendoscopie, vergeleken met de uitgangswaarde.
- Bepaling van veranderingen die plaatsvinden in de gerapporteerde pijn, mondgevoel en klinische SS-symptomen met behulp van een reeks gevalideerde vragenlijsten (MPQ, XI, ESSPRI) (zie protocol), na het uitvoeren van contrastversterkte sialendoscopie vergeleken met baseline.
- Echografische evaluatie van speekselklierveranderingen (Ho*evan-score). De echostructuur van de behandelde klieren wordt beoordeeld op T-4, T1 en T16.
- De EULAR Sjögren Syndroom Disease Activity Index (ESSDAI) -score wordt bepaald op T-4, T2 en T16.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het syndroom van Sjögren (SS) is een auto-immuun inflammatoire aandoening van de exocriene klieren die sterk geassocieerd is met reumatoïde artritis. De prevalentie van SS wordt geschat op 0,15-1% van de wereldbevolking met een vrouwelijke voorkeur (vrouw: man verhouding 9: 1). SS is daarom de één na

meest voorkomende auto-immuunziekte.

SS beïnvloedt met name de traan- en speekselklieren. Een ernstige droge mond en ogen worden vaak gemeld als symptomen. Bij patiënten met SS vermindert de kwantiteit en kwaliteit van het speeksel geleidelijk. Naast een verminderde speekselproductie van de klieren, worden ook de speeksel transporterende kanalen vaak afgesloten. Als gevolg van hyposalivatie lijden de patiënten aan progressief tandbederf, erosie van de tanden, ernstige droge mondklachten (bijv. eet- en slikproblemen, gebrek aan smaak), ontsteking van het mondslijmvlies en gebrek aan retentie van verwijderbare prothesen. Over het algemeen kan dit leiden tot een duidelijke vermindering van de kwaliteit van het leven.

In de afgelopen jaren hebben wij een veelbelovende benadering bestudeerd voor het gebruik van endoscopische irrigatie van de klieren (klassieke sialendoscopie). In deze techniek worden de kanalen van de speekselklieren gespoeld met zoutoplossing en/of corticosteroiden en worden stricturen (dat wil zeggen occlusies of blokkades) verwijdt. We toonden verlichting aan van de orale symptomen van SS-patiënten en herstel van de speekselvloed naar adequate niveaus. Beperkingen van deze techniek zijn onder andere: er is geen real time diagnostische beeldvorming (occlusies, flow) beschikbaar en effectbeoordeling alleen in de follow-up.

Om deze problemen aan te pakken en onze therapie te verbeteren, zullen we gebruik maken van contrast verbeterde echografie met behulp van commercieel verkrijgbare zwavelhexafluoride microbelletjes (SonoVue; Bracco SpA, Milaan, Italië) in combinatie met sialendoscopie. Deze microbelletjes, bestaande uit 5 - 10 μ m gasgevulde deeltjes, werden aanvankelijk gebruikt als contrastmiddelen in de cardiologie om (afsluitingen van) de vloeistofstroom aan te tonen.

Wij hebben we bewijsmateriaal geleverd dat klassieke sialendoscopie de speekselafvoer aanzienlijk kan herstellen, waardoor de belasting van de SS-patiënt wordt verminderd. Sialendoscopie is een minimaal invasieve techniek, die in Nederland klinisch geaccepteerd is voor de behandeling van obstructieve speekselklieraandoeningen. Sialendoscopie wordt uitgevoerd onder lokale anesthesie. Het huidige project heeft de toegevoegde waarde ten opzichte van klassieke sialendoscopie dat het niet-invasieve intra-operatieve visualisatie en diagnostische beeldvorming zonder blootstelling aan straling van de patiënt omvat.

Hoewel de microbellen op grote schaal worden gebruikt voor verschillende toepassingen, zowel als contrastmiddel en als behandelingsmodaliteit, zijn de microbellen nog niet eerder toegepast voor contrastbeelden in speekselklieren aangedaan door het syndroom van Sjögren (wel in niet-Sjögren patiënten). Het is daarom, en omdat het een interventie met een geregistreerd geneesmiddel met een andere indicatie betreft, noodzakelijk dat deze nieuwe toepassing eerst wordt getest op zijn uitvoerbaarheid en veiligheid.

Doel van het onderzoek

Ons primaire doel is om de praktische uitvoerbaarheid en veiligheid van de toepassing van microbelletjes en echografie in de speekselklieren aangetast door het syndroom van Sjögren te onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Dit is een single-arm studie met één enkel centrum. Het onderzoek zal worden uitgevoerd bij patiënten met het syndroom van Sjögren (SS) en omvat een wervingsperiode van 8 maanden en een follow-up-tijd van 16 weken (met uitzondering van medische ethische goedkeuring, gegevensanalyse, enz.).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Contrast-versterkte echografische sialendoscopie: aan het begin van de behandeling wordt lokale anesthesie geïntroduceerd, waarna de endoscoop wordt gepositioneerd in de ductus onder echoscopische geleiding. Sialendoscopie wordt uitgevoerd met Erlangen-sialendoscopen met een diameter van 0,8 of 1,1 mm. Vervolgens wordt 0,3 mL Sonovue microbubbles opgelost in 9,5mL 0,9% NaCl, intraductaal geïnjecteerd onder direct zicht in de speekselklieren en in de klieren gehouden door de ductale openingen tijdelijk te occluderen met een microvasculaire klem. Continue echografische beeldvorming zal worden uitgevoerd met behulp van een 9 MHz transdermaal ultrasoon apparaat (Philips iE33 Ultrasound Machine, Philips N.V., Amsterdam, Nederland) om de klieren te visualiseren, inclusief de locatie van stricturen en occlusies. Dit wordt uitgevoerd met een vaste resonantiefrequentie van 9 MHz, onder lage mechanische index ($MI = 0,1$) om exploderen van de bubbels te voorkomen. De toepassing van de microbubbles betreft een interventie met een geregistreerd geneesmiddel met een andere indicatie.

Inschatting van belasting en risico

We verwachten dat het risico om aan dit onderzoek deel te nemen laag is. De last voor deelnemende vrijwilligers is twee consultaties gevolgd door een bezoek waarbij de interventie wordt uitgevoerd onder lokale anesthesie en meerdere vervolgbezoeken. Bij elk bezoek (behalve het interventiebezoek) moet de patiënt speeksel doneren, de AE's en SAE's worden geregistreerd (doorlopend) en de patiënt moet vragenlijsten invullen. Met deze vragenlijsten wordt de verandering in subjectieve orale droogheid, pijn en xerostomie geregistreerd. Op T-4, T1 en T16 worden de belangrijkste speekselklieren geëvalueerd met behulp van echografie met behulp van het Ho*evan-scoringsysteem. Op T-4, T2 en T16 zal een onderzoek voor de ESSDAI-score worden uitgevoerd.

Sialendoscopie

Sialendoscopie is een minimaal invasieve techniek, die in Nederland klinisch wordt aanvaard. Het is een procedure die endoscopische transluminale visualisatie van belangrijke speekselklieren mogelijk maakt en een mechanisme

biedt voor het diagnosticeren en behandelen van zowel inflammatoire als obstructieve pathologie gerelateerd aan het ductale systeem. Ook is therapeutische interventie mogelijk. Sialendoscopie is complementair aan diagnostische technieken zoals gewone radiografie, echografie, computertomografie, magnetische resonantiesialia en conventionele sialografie. Ondanks zijn schijnbare eenvoud, is sialendoscopie een procedure die georganiseerd en sequentieel leren vereist (6). Als de procedure eenmaal onder de knie is, kan het slagingspercentage 85% overschrijden voor zowel diagnostische als interventionele toepassingen.

De enige contra-indicatie voor sialendoscopie is acute sialadenitis. Hoewel deze aandoening geen absolute contra-indicatie is, is sialendoscopie problematisch omdat een ontstoken ductaal systeem moeilijker te verwijden is. Bovendien verhoogt het gebruik van het rigide dilator-systeem, een semi-rigide endoscoop of beide tijdens een acute episode van sialadenitis de kans op ductaal trauma en bevordert het mogelijk de verspreiding van de infectie in de zachte weefsels van het hoofd en de nek. Een gemelde bijwerking van sialendoscopie is postoperatieve zwelling. Postoperatieve zwelling treedt meestal op tijdens de eerste 48 uur en kan 3-5 dagen na de procedure duren. Een mogelijke maar zeldzame complicatie is perforatie van de speekselklierafvoergang en het creëren van een doorgang door het toepassen van overmatige kracht. Wanneer dit tijdens de procedure gebeurt, wordt de behandeling onmiddellijk beëindigd. Wondgenezing wordt binnen 1 week verwacht. De patiënt zal 1 week na dit ongewenst voorval naar de kliniek worden teruggeroepen voor follow-up en nazorg. In een eerdere studie toonden we aan dat klassieke sialendoscopie veilig is om te gebruiken bij SS-patiënten met een laag aantal complicaties.

Contrast versterkte echografie

Contrast versterkte echografie is een veilige en niet-invasieve beeldvormingstechniek. In de literatuur wordt een lage incidentie van negatieve reacties op het gebruik van zwavelhexafluoride-microbelletjes als een contrastmiddel voor ultrageluid voor toepassingen in abdominale en oppervlakkige organen gevonden. SonoVue is gecontraïndiceerd bij hartpatiënten met een (vermoedelijk) acuut coronair syndroom, recente percutane coronaire interventie, acuut of chronisch ernstig [New York Heart Association (NYHA) klasse III / IV] hartfalen. In ons onderzoek worden de microbellen niet intraveneus geïnjecteerd, maar in de kanalen van de speekselklieren. Daarom komen de microbellen niet in de bloedbaan en wij gaan ervan uit dat het optreden van bijwerkingen, zoals hierboven beschreven, nog beperkter is dan bij intraveneuze infectie. Deze aanname wordt ondersteund door publicaties van Zengel et al, waarin de intraductale toepassing van microbellen wordt beschreven. Het onderzoek bleek gemakkelijk uit te voeren en er waren geen ongemak, pijn of bijwerkingen voor de patiënt waarneembaar. De toepassing van de microbubbel betreft een interventie met een geregistreerd geneesmiddel met een andere indicatie.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1118
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1118
Amsterdam 1081 HV
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)

- Een gediagnosticeerd syndroom van Sjögren (volgens de 2002 ACR-EULAR criteria)
- Leeftijd: *18 jaar en * 80 jaar
- Een resterende speekselvloed: UWS*0.02, SWS*0.10 ml/min

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

- Een resterende speekselvloed: UWS<0.02, SWS<0.10 ml/min
- Wanneer het niet mogelijk is om de opening/monding van de ductus van de speekselklier(en) te lokaliseren of binnen te kunnen gaan.
- Acute sialoadentitis, ernstige ziekte of een fysieke beperking die interfereert met de interventie
- Het gebruik van speekselvloed stimulerende medicatie tijdens de studie (i.e. Pilocarpine)
- Een verleden van hoofd/hals radiotherapie
- Hart patiënten met een ernstige acuut of chronisch hartfalen [New York Heart Association (NYHA) class III/IV]
- Gebruik van Dobutamine
- Aanwezigheid van MALT-lymfomen in de grote speekselklieren

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 03-07-2020

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-05-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 26628

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL68283.029.20
OMON	NL-OMON26628