

Voorspellende factoren voor eerdere diagnose van naadlekkage na colorectale chirurgie (REVEAL)

Gepubliceerd: 10-06-2015 Laatst bijgewerkt: 20-04-2024

Deze prospectieve studie zal de aspecten van naadlekkage bestuderen, die veelbelovend zijn gebleken op basis van onze publicaties en vooronderzoek. Zo verwachten we over 2-3 jaar voor het eerst in staat te zijn om per patiënt met CRC perioperatief...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON50527

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

REVEAL

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Maagdarmsel therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

een lek op de plaats waar de stukken darm weer aan elkaar gemaakt zijn, Naadlekkage

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Academisch fonds van het MUMC+

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: colorectaal carcinoom, markers, naadlekkage

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire onderzoeksvariabele is het optreden van naadlekkage. Naadlekkage is gedefinieerd als:

- 1) Lekkage van darminhoud en/of gas van de chirurgische connectie tussen twee darmuiteinden naar de buikholte of bekken met ofwel lozing en een vochtcollectie rond de anastomose ofwel extravasatie door de wond, drain of anus;
- 2) Klinische manifestatie gepaard met koorts, abces, sepsis, peritonitis en/of orgaanfalen; en
- 3) Bevestiging middels beeldvorming (bijvoorbeeld röntgenfoto, endoscopie, CT-scan, MRI, echografie) of door manueel rectaal onderzoek of anoscopie en/of procotoscopie in het geval van lage rectale anastomoses.

Secundaire uitkomstmaten

- Microbioom bepaling in de ontlasting
- I-FABP, SM22, Calprotectin, CRP, Citrullin, complement factoren in plasma
- Vluchtige organische componenten (VOCs) in uitademingslucht
- COX-2 & MBL polymorfismen in wangslijmvlies
- L3 index metingen & eventuele atherosclerose/calciumafzetting op CT-scans
- SNAQ & MUST scores

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In Nederland worden per jaar meer dan 13.000 nieuwe patiënten met colorectaal carcinoom (CRC) gediagnostiseerd. Het is daarmee de derde meest voorkomende oncologische aandoening bij zowel mannen als vrouwen. Het aantal patiënten met CRC zal toenemen door stijgende incidentie, bevolkingsgroei, vergrijzing en het recent gestarte bevolkingsonderzoek. Jaarlijks overlijden 4.000 mensen aan de gevolgen van CRC. Tweederde van de patiënten met CRC zal een operatieve behandeling ondergaan en resectie blijft de hoeksteen van de behandeling. Het perioperatieve beloop van colorectale chirurgie is cruciaal voor de klinische uitkomst met betrekking tot mortaliteit, functioneel herstel en het heeft een grote impact op de zorgkosten. In de afgelopen decennia is de perioperatieve zorg verbeterd dankzij ontwikkelingen in de anesthesie, minimaal invasieve operatieve technieken en de introductie van *fast-track* protocollen. Er ontstaan echter nog steeds complicaties na colorectale chirurgie, waarvan naadlekkage de meest gevreesde is. Bij 691 van de 10.017 (6,9%) geregistreerde patiënten met een colorectale resectie ontstond in Nederland in 2012 een naadlekkage met een re-interventie tot gevolg (Dutch Surgical Colorectal Audit (DSCA) 2012), gepaard gaand met hoge morbiditeit, mortaliteit en verlengd ziekenhuisverblijf. Naadlekkage is bovendien gerelateerd aan verminderde ziekte-specifieke overleving en toegenomen recidiefpercentage. Incidentie van naadlekkage is helaas gelijk gebleven in de afgelopen decennia. Daarom is het doel van de REVEAL studie om nieuwe strategieën te bestuderen om naadlekkage te voorkomen, tijdig te diagnosticeren en daarmee sneller te behandelen. Er is nog weinig bekend over het mechanisme dat leidt tot adequate genezing van een intestinale anastomose in de mens. Er zijn wel risicofactoren geïdentificeerd die geassocieerd zijn met naadlekkage, zoals patiënt-specifieke factoren (oude leeftijd, slechte voedingsstatus, distale tumorlokalisatie) en chirurgische factoren (insufficiënte perfusie van de anastomose, spanning op de anastomose).

Onze voorgaande studies richtten zich op deze risicofactoren afzonderlijk. We ontrafelden de gevolgen van dunne en dikke darmischemie in de mens in een uniek experimenteel model en beschreven het herstelmechanisme van de darm na ischemische schade. We toonden de cruciale rol van Mannose Binding Lectin (MBL), een belangrijke complementfactor van het aangeboren immuunsysteem en dat kleine eiwitten die in mature enterocyten aanwezig zijn (Intestinal-Fatty Acid Binding Proteins, I-FABP) adequate plasmamarkers zijn voor het aantonen van darmschade. Daarnaast bestudeerden we in knockout-muizen de rol van cyclooxygenase-2 (COX-2) en lieten zien dat COX-2 een essentieel enzym is voor de wondgenezing. We beschreven in 273 patiënten met CRC dat frailty (gemeten met Groningen Frailty Index), sarcopenie (bepaald door spiermassa thv L3 op CT-scan) en slechte voedingsstatus (vastgesteld m.b.v. Short Nutritional Assessment Questionnaire (SNAQ) en Malnutrition Universal Screening Tool

(MUST)) geassocieerd zijn met het ontstaan van sepsis en mortaliteit. In een pilotstudie met 90 patiënten bleken preoperatieve I-FABP plasmawaarden en postoperatieve inflammatoire plasmaconcentraties (C-reactive proteïne en calprotectine) een voorspeller te zijn voor naadlekkage na oncologische colorectale chirurgie.

Doel van het onderzoek

Deze prospectieve studie zal de aspecten van naadlekkage bestuderen, die veelbelovend zijn gebleken op basis van onze publicaties en vooronderzoek. Zo verwachten we over 2-3 jaar voor het eerst in staat te zijn om per patiënt met CRC perioperatief een adequate risico-inschatting te maken m.b.t. het ontstaan van naadlekkage. Dit geeft ons de mogelijkheid om bijvoorbeeld preoperatief te bespreken om geen anastomose aan te leggen, maar een (deviërend of eindstandig) stoma te creëren of om belangrijke voorspellers voor naadlekkage te identificeren, waar nieuwe therapieën op kunnen worden gebaseerd.

Het uiteindelijke doel van de studie is om de resultaten te combineren om zo een risicoprofiel te kunnen schetsen of een diagnostische algoritme te creëren om te kunnen voorspellen welke patiënt naadlekkage gaat ontwikkelen en welke niet.

Indien we dit weten kan naadlekkage wellicht voorkomen worden, wat een grote reductie geeft van morbiditeit, ziekenhuiskosten en een grote winst voor de kwaliteit van overlevende patiënten na colorectaal carcinoom.

Onderzoeksopzet

588 patiënten met CRC die een resectie ondergaan, zullen worden geïncludeerd. Bij hen zal preoperatief wangslijmvlies verzameld worden om MBL en COX-2 polymorfisme te bestuderen m.b.v. PCR. Ook zal perioperatief faeces verzameld worden om het intestinale microbiom te bestuderen. Het is onbekend of er bacteriële verschillen zijn tussen patiënten met en zonder naadlekkage. Het is ook onopgehelderd of intestinale bacteriën veranderen na colorectale chirurgie en of dit een risicofactor is voor het ontstaan van naadlekkage. Als laatste zal van deze patiënten perioperatief plasma en uitademingslucht verzameld worden voor het bepalen van markers voor darmcelschade (I-FABP, SM22 en Citrulline) en inflammatie (CRP, calprotectine, complementfactoren, vluchtige organische componenten) om de diagnostische accuratesse te bepalen voor het voorspellen van naadlekkage. De metingen die nodig zijn om de concentraties te bepalen, zijn reeds ontwikkeld en aanwezig op het laboratorium van de chirurgie en toxicologie van de Universiteit Maastricht. Daarnaast zullen we patiëntkarakteristieken analyseren, zoals SNAQ, MUST en spiermassa t.h.v. L3 op CT-scan (sarcopenie). Tevens zal er op de CT-scan worden gekeken naar eventuele vaatverkalking in de aorta abdominalis, truncus coeliacus, arteria mesenterica inferior en arteria mesenterica superior. Tot slot willen we het restmateriaal van patiënten waarvan blijkt dat zij naadlekkage hebben ontwikkeld, kunnen

opvragen bij de desbetreffende pathologie-afdelingen voor aanvullende analyses.

De wijze waarop materiaal verzameld gaat worden is relatief non-invasief. Er zal wel bloed afgenomen worden, maar dit gebeurt op tijdstippen waarop de patiënten voor reguliere zorg al een venapunctie ondergaan. Op basis hiervan - en ervaring uit het verleden met deze patiëntenpopulatie - gaan we ervan uit dat de inclusie van patiënten zeer voorspoedig zal verlopen.

Inschatting van belasting en risico

De wijze waarop materiaal verzameld gaat worden is relatief non-invasief. Er zal preoperatieve sampling plaatsvinden waarbij de patiënt wordt gevraagd ontlasting in te leveren; er wordt eenmalig wangslijmvlies afgenomen; er wordt bloed afgenomen en de uitademingslucht wordt opgevangen. Verder worden er vragenlijsten afgenomen door de verpleegkundigen op de afdelingen. Dit is onderdeel van de standaardregistratie bij ziekenhuisopname van colorectale kankerpatiënten. Postoperatief zal dagelijks uitademingslucht worden opgevangen en er zal bloed worden afgenomen middels venapunctie. Dit zal plaatsvinden in het kader van reguliere postoperatieve zorg en er zal geen additionele venapunctie plaatsvinden om het bloed voor deze studie af te nemen.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229 ER
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229 ER
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- 18 jaar of ouder
- gepland voor laparoscopische of open darmresectie met het aanleggen van een anastomose als standaard behandeling voor hun colorectaal carcinoom of pre-maligne afwijking (groot tubulaire, tubulovilleus, villeus of sessiel adenoom)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- patiënten met dikkedarm kanker of een premaligne aandoening die geen anastomose krijgen aangelegd
- patiënten die de afgelopen vier weken een buikoperatie hebben ondergaan
- zwangere patiënten
- verstandelijk gehandicapte patiënten

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 14-09-2015
Aantal proefpersonen: 588
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-06-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-10-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-12-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-05-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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
Ander register	METC142073
CCMO	NL48370.068.14

Resultaten

Einddatum onderzoek: 01-07-2021
Totaal aantal deelnemers: 574

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely