

Endoscopisch gehechte gastroplastie met endomina in patiënten met diabetes en obesitas - prospectieve interventie studie

Gepubliceerd: 19-12-2022 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

Het primaire doel van deze studie is het evalueren van de effectiviteit van endoscopisch gehechte gastroplastie (ESG) met de endomina (EndoTools Therapeutics S.A.) in combinatie met optimale leefstijl aanpassingen op glycemische controle, in...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Diabetescomplicaties
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51445

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GATE-studie

Aandoening

- Diabetescomplicaties
- Maagdarmsstelsel therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

Diabetes

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Endotool Therapeutics, Endotools Therapeutics

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bariatrie, Diabetes, Endoscopie, Obesitas

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is een vermindering van het HbA1c van tenminste 0.7% 1 jaar na de procedure.

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheid:

- Aantal Serious Adverse Events (SAE) en Serious Adverse Device Effects (SADE) tijdens en post-procedure

- Adverse events tot 1 maand follow-up voor proefpersonen die de procedure onder PSA.

- Cardiovasculaire events (beroerte, TIA, hartinfarct, opname ivm hartfalen), mortaliteit

DM2:

- Vermindering in HbA1c 14 dagen, 1 maand, 3, 6 en 9 maanden na de procedure.

- Vermindering in nuchtere glucosewaarden 14 dagen, 1 maand en 3, 6, 9 en 12 maanden na de procedure.

- Proportie proefpersonen met verminderde hoeveelheid/dosis diabetes medicatie, 14 dagen, 1 maand en 3, 6, 9 en 12 maanden na de procedure.

Gewichtsverlies:

- Proportie proefpersonen met een gemiddeld % excessief gewichtsverlies van

meer dan 25% 14 dagen, 1 maand, 3, 6, 9 en 12 maanden na de procedure.

- Proportie proefpersonen met een gemiddeld % totaal lichaamsgewichtsverlies van meer dan 5% 14 dagen, 1 maand, en 3, 6, 9 en 12 maanden na de procedure.

Co-morbiditeit:

- Verlaging van bloeddruk uitgedrukt in mmHg 14 dagen, 1 maand, en 3, 6, 9 en 12 maanden na de procedure.

Kwaliteit van leven:

- EQ-5D-5L 14 dagen, 1 maand, en 3, 6, 9 en 12 maanden na de procedure.
- Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire 14 dagen, 1 maand, en 3, 6, 9 en 12 maanden na de procedure.
- Quality adjusted life years (QALYs)

Kosten:

- Kosten en kosteneffectiviteit. Kosten bevatten onder andere de interventie (inclusief endomina en TAPES), ziekenhuisopname(s), ziekenhuisbezoek of bezoek aan huisarts, bezoek aan spoedeisende hulp, kosten van medicatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Diabetes mellitus is een chronische aandoening, die vaak geassocieerd is met lange termijn macro-vasculaire en micro-vasculaire complicaties (bijv. hartziekten, infarcten en nierfalen) en verminderde levensverwachting. Ongeveer 70% van patiënten met diabetes mellitus type 2 (DM2) hebben overgewicht of obesitas. Een nationaal cohort met volwassenen uit de Verenigde Staten laat zien dat het risico op DM2 met 4.5% oploopt, per kilogram toegenomen gewicht. Naast DM2, is overgewicht ook geassocieerd met onder andere verminderde kwaliteit van leven, cardiovasculaire aandoeningen, artrose, kanker en verminderde levensverwachting.

Gewichtsverlies heeft een positief effect op verschillende aspecten van DM2, zoals verbeterde glycemische controle, verhoogde insuline sensitiviteit en verlaagd nuchter insuline. Dit zorgt voor een vermindering van het geglycolyseerd hemoglobine. Daarnaast verbeteren ook bijkomende aandoeningen als hypertensie en dyslipidemie.

Interventie ter bevordering van gewichtsverlies in patiënten met DM2 bestaan uit dieet, gewichtsverlies, maar ook farmacologische en chirurgische mogelijkheden. Op dit moment is de standaard farmacotherapeutische behandeling voor patiënten met DM2 in Nederland in eerste instantie metformine, gevolgd door insuline. In patiënten met DM2 en obesitas ($\text{BMI} > 30\text{kg/m}^2$), wordt echter aangeraden om een glucagon-like-peptide 1 (GLP1) agonist bij te starten. Deze incretine hormonen hebben een interactie met de GLP1 receptor in de pancreas, wat de insuline productie stimuleert, de maaglediging vertraagt en de hongergevoelens in de nucleus arcuatus in de hypothalamus onderdrukt.

Bariatrische chirurgie is geïndiceerd bij een $\text{BMI} > 35\text{kg/m}^2$, in combinatie met comorbiditeiten als DM2, hypertensie of slaapapneu, of een $\text{BMI} > 40\text{kg/m}^2$ zonder comorbiditeit. Bariatrische chirurgie is geassocieerd met betere glycemische controle en meer gewichtsverlies in vergelijking met intensieve medicamenteuze behandeling. Echter, bariatrische chirurgie is geassocieerd met perioperatieve en lange termijn complicaties en 6% van de patiënten hebben revisie chirurgie nodig. Derhalve is het wenselijk dat er minder invasieve en daarmee veiligere technieken beschikbaar komen.

Endoscopische bariatrische therapieën zijn technieken met een minder invasief karakter (er is bijvoorbeeld geen transsectie van het maag-darmkanaal nodig), zonder de risico's geassocieerd met invasieve bariatrische chirurgie. Daarnaast kan het therapeutische gat voor patiënten met inadequaat gecontroleerde DM2 en een $\text{BMI} < 35\text{kg/m}^2$ opgevuld worden door de beschikbare endoscopische opties. Deze opties kunnen onderverdeeld worden in 3 soorten technieken: 1) het inbrengen van een (tijdelijk) ruimte-innemend product in de maag, zodat de maagcapaciteit verlaagd wordt, 2) calorieën omleiden van de maag door aspiratie therapie, of 3) verkleinen van de maag door endoscopisch hechten. Deze laatste techniek kan uitgevoerd worden met de Endomina (EndoTools Therapeutics S.A.).

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is het evalueren van de effectiviteit van endoscopisch gehechte gastroplastie (ESG) met de endomina (EndoTools Therapeutics S.A.) in combinatie met optimale leefstijl aanpassingen op glycemische controle, in patiënten met obesitas en DM2 met insuline behandeling.

Secundaire doelen zijn:

- Het effect evalueren van ESG op het verminderen van diabetesmedicatie 14 dagen, 1 maand en 3, 6, 9 en 12 maanden na de procedure.
- De effectiviteit evalueren van ESG op gewichtsverlies 14 dagen, 1 maand en 3,

6, 9 en 12 maanden na de procedure.

- De veiligheid evalueren van ESG met de endomina onder procedurele sedatie en/of analgesie (PSA), gebaseerd op het aantal (serious) adverse events en (serious) adverse device events, tijdens en na de procedure.
- Het effect evalueren van ESG op bloeddruk 14 dagen, 1 maand en 3, 6, 9 en 12 maanden na de procedure, in patiënten met hypertensie bij inclusie.
- De kwaliteit van leven evalueren 14 dagen, 1 maand, en 3, 6, 9 en 12 maanden na de procedure, met behulp van kwaliteit van leven vragenlijsten (EQ-5D-5L en Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire) en Quality Adjusted Life years (QALY*s).

Onderzoeksopzet

Soort studie

Dit is een prospectieve interventie studie

Samenvatting van studieopzet

Patiënten zullen in 2 centra (Radboudumc Nijmegen, Rijnstate Arnhem). Alle interventies zullen uitgevoerd worden in het Rijnstate. Patiënten die op de poli interne geneeskunde komen, bekend met DM2 zullen gescreend worden voor geschiktheid. Patiënten met DM2, minder dan 10 jaar geleden gediagnosticeerd, met een BMI tussen de 30 en 40 kg/m² welke worden behandeld met insuline zijn geschikt voor inclusie.

Tijdens een polibezoek aan de endocrinoloog, zal de studie kort uitgelegd worden door de behandelend arts. Ook zal de informatiebrief overhandigd worden.

Als de patiënt mogelijk geïnteresseerd is, zal de behandelend arts de onderzoeksleden informeren. De coördinerend onderzoeker zal de patiënt bellen om uitgebreide uitleg te geven. Patiënten zullen 7 dagen de tijd krijgen om te beslissen of ze mee willen doen aan het onderzoek. Daarnaast zullen patiënten reguliere screening ondergaan conform standaard zorg bij patiënten die een chirurgische gastric sleeve krijgen.

Een proefpersoon wordt gezien als geïncludeerd als hij/zij voldoet aan de inclusie criteria, het informed consent heeft getekend en de procedure heeft ondergaan.

Proefpersonen zullen opgenomen worden in het Rijnstate op de dag voor de procedure. Baseline metingen, waaronder EQ-5D-5L, Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire, tijd sinds diagnose DM2, bloeddruk, gewicht, HbA1c, nuchtere glucose, diabetes medicatie zullen verzameld worden. Na de procedure zullen proefpersonen 3 dagen een vloeibaar dieet moeten volgen, waarna nog 7 dagen een dieet met alleen gemalen voeding.

Follow-up

Na de procedure, zullen polikliniek bezoeken in het Rijnstate gepland worden na 14 dagen, 1 maand, en na 3, 6, 9 en 12 maanden. Hier zullen gegevens verzameld worden voor de primaire en secundaire uitkomstmaten. Gegevens waaronder EQ-5D-5L, Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire, bloeddruk, gewicht,

HbA1c, diabetes medicatie en nuchter glucose zullen weer verzameld worden. Daarnaast zullen mogelijke vitamine deficiënties bekeken worden en zullen veiligheidseindpunten gecheckt worden bij patiënten en in het medisch dossier.

Tijdschema

De studie zal starten in het vierde kwartaal van 2022 en zal ongeveer 30 maanden duren. De eerste 24 maanden zullen patiënten geïnccludeerd en gevolgd worden. De laatste 6 maanden zullen bestaan uit analyseren van de data.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De Endomina (EndoTools Therapeutics, Gosselies, Belgium) is een apparaat dat kan worden bevestigd aan een endoscoop, waarmee hij op afstand bediend kan worden tijdens een endoscopische procedure. Het biedt de mogelijkheid om transoraal full thickness te hechten en grote, stevige serosa-serosa hechtingen te zetten. Er wordt begonnen met een gastroduodenoscopie, gevolgd door het introduceren van twee draden in het duodenum. Het endomina systeem kan over deze draden ingebracht worden in de maag. Hierna zullen 2 hechtingen gezet worden aan tegenovergestelde zijden van de maagwand. Deze procedure zal herhaald worden van antrum tot fundus, langs de curvatura major. Er zal gehecht worden met TAPES, een eenmalig bruikbare hechting. Eventueel kunnen naast het endomina systeem aanvullend benodigde endoscopische accessoires gebruikt worden tijdens de procedure. Daarnaast zullen proefpersonen standaard zorg krijgen, zoals ook patiënten met een chirurgische gastric sleeve dit krijgen. De polikliniekbezoeken voor de studie zullen gedurende de follow-up de standaard diabeteszorg vervangen.

Inschatting van belasting en risico

Een case report uit 2018 laat 2 patiënten zien die een ESG hebben ondergaan met de endomina. Beide patiënten hadden een BMI > 35kg/m². Na 3 maanden hadden beide patiënten een relevante gewichtsdeling, van 7kg en 14kg respectievelijk. Geen lange-termijn follow-up is beschikbaar.

Een andere veiligheid en haalbaarheid studie laat een gemiddeld percentage van excessief gewichtsverlies zien van 9% na 1 maand, en 41% na 6 maanden. Er traden geen adverse events op.

Een multicentrum prospectieve trial in 45 patiënten met obesitas, liet 29% excessief gewichtsverlies en 7% totaal gewichtsverlies zien bij patiënten na een ESG met de endomina. Ook hier traden geen adverse events op tijdens follow-up.

Een gerandomiseerde trial presenteert de korte termijn veiligheid en effectiviteit van de endomina op gewichtsverlies in 71 patiënten met een BMI van 30-40kg/m². Deze studie laat 25% meer excessief gewichtsverlies zien na 6 maanden in patiënten die een ESG kregen in combinatie met leefstijl aanpassingen, ten opzichte van patiënten met alleen leefstijl aanpassingen. Dit leidde ook tot substantiële verbetering van de kwaliteit van leven. Geen procedure of device gerelateerde adverse events werden gezien.

Eerdere studies hebben kleine periprocedurele adverse events laten zien tijdens ESG met endomina, waaronder kleine zelf-herstellende bloedingen, welke alle stopte wanneer de hechting werd aangetrokken. Om te hechten wordt een naald bevestigd aan een hechting en een reeds bestaande knoop. Eerst moet de naald door 2 lagen van de maagwand, waarna de hechting en de knoop vrijgegeven worden. Daarna wordt een tweede hechting gezet aan de nadere kant van de maagwand. Daarna wordt de knoop aangetrokken. De kleine bloedingen traden op tussen deze twee stappen in.

Adverse events kort na de procedure waren voorbijgaande buikkrampen (79.4%), misselijkheid (66.2%) en braken (66.2%). Van de 71 patiënten kreeg 1 patiënt een aspiratiepneumonie, ontstaan bij extubatie. Dit vergde geen antibiotische behandeling of langere opnameduur.

Geen severe adverse events werden gezien en er was geen chirurgische interventie of heropname nodig. Tevens werd geen mortaliteit gezien.

PSA heeft een laag risico op adverse events. In een prospectieve observationele studie in Nederland werden bijna 12.000 patiënten geïncludeerd welke een procedure onder PSA hebben ondergaan. Minimal adverse events (waaronder braken, spierstijfheid en agitatie) werden gezien in 1517 (12.8) patiënten, minor adverse events (waaronder desaturatie tot 75-90% voor minder dan 60s, luchtwegobstructie of hypotensie) werden gezien in 113 (15%) patiënten en major adverse events (waaronder desaturatie <75% of 75-90% voor meer dan 60s, aspiratie of hartstilstand) in 80 patiënten (0.7%). In deze studie traden 5 ongunstige patiënt relevante uitkomsten op (0.07%). Deze bestonden uit opname op de intensive care unit, hartstilstand en asystolie secundair aan pneumodilatatie van de slokdarm.

Een andere retrospectieve cohort studie includeerde 2937 patiënten, waarin geen catastrofale events en weinig severe events (1.09%) werden gezien. De meest voorkomende severe events waren ernstige desaturatie (0.6%) en hypertensie (0.2%). De meest voorkomende events met een mogelijk risico op negatieve gezondheidseffecten waren significante desaturatie (1.6%) en significante hypotensie (8.8%). Er waren echter geen patiënten met negatieve gezondheidseffecten in deze studie.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525GA
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525GA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Leeftijd 18-65 jaar
- Diagnose diabetes type 2, sinds tenminste 1 jaar, niet langer geleden gediagnosticeerd dan 10 jaar geleden. Stabiel onder huidige dosis insuline voor ten minste 6 maanden.
- HbA1c van 7.0-11.0%
- BMI tussen 30-40

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Achalasie of andere slokdarmmotoriekstoornis
- Ernstige oesofagitis (graad C of D)
- Gastro-duodenale ulcera
- Stenose of obstructie in maag-darmkanaal
- Voorgeschiedenis met slokdarm- of maagchirurgie
- Hartziekten: instabiele angina pectoris, myocardinfarct minder dan een jaar geleden, hartfalen klasse III of IV
- Hypertensie niet onder controle laatste 3 maanden (systolische bloeddruk

>180mmHg, of diastolisch > 100mmHg)

- Ernstige renale, hepatische of pulmonale aandoening
- Kanker in de afgelopen 5 jaar (behoudens basaalcelcarcinoom)
- Zwangerschap of borstvoeding, of wens tot zwangerschap in het komende jaar
- Voorgeschiedenis met bariatrische chirurgie/endoscopische bariatrische proceure
- Geplande maagoperatie binnen 60 dagen post-interventie
- Antistolling die niet tijdelijk gestaakt kan worden voor de procedure.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Afgewezen	
Datum:	19-12-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	NL82297.091.22