

De effectiviteit van endolymfatisch ductusblokkade versus endolymfatische saccusdecompressie bij patiënten met oncontroleerbare ziekte van Ménière

Gepubliceerd: 19-03-2021 Laatste bijgewerkt: 28-09-2024

Het doel van dit onderzoek is vaststellen of EDB-chirurgie resulteert in een significante reductie van het aantal patiënten met duizeligheidsaanvallen op 12 maanden na de operatie, vergeleken met patiënten die endolymfatische saccusdecompressie...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Binnenoor- en VIIIe hersenzenuwaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54168

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Endolymfatische ductusblokkade bij de ziekte van Ménière

Aandoening

- Binnenoor- en VIIIe hersenzenuwaandoeningen
- Zenuwstelsel, schedel en wervelkolom therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

Ziekte van Ménière

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: HagaZiekenhuis

Overige ondersteuning: ZonMw

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chirurgische interventie, Endolymfatisch ductusblokkade, Endolymfatische saccusdecompressie, Ziekte van Ménière

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is het aantal aanvalsvrije patiënten op 12 maanden na de operatie. Deze parameter is gekozen omdat de duizeligheidsaanvallen het meest invaliderende symptoom van MD zijn.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten

We zullen vaststellen of EDB-chirurgische in vergelijking met endolymfatische saccusdecompressie 1 jaar postoperatief een gunstig effect heeft op:

- Cumulatief aantal duizeligheidsaanvallen
- Gehoor
- Gebruik van escape medicatie
- Co-interventies
- Chirurgische complicaties
- FLS
- DHI
- THI
- SF-36
- EQ-5D
- CEA

- iPCQ
- iMCQ
- BIA
- Endolymfatische hydrops en perilymfe signaalintensiteit op MRI
- Fysiotherapeutische uitkomst: balans, looppatroon, visual acuity

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

- De ziekte van Ménière

De ziekte van Ménière*s (MD) is een invaliderende ziekte die bestaat uit terugkerende aanvallen van draaiduizeligheid met daarbij gehoorverlies, tinnitus en/of een vol gevoel in het oor. Tussen de aanvallen kunnen dagen, weken of zelfs maanden verstrijken (Lopez, 2015, Pullens, 2013). Het natuurlijke beloop van MD is uitgebreid bestudeerd. De aanvallen van draaiduizeligheid worden met de tijd minder ernstig en verdwijnen bij 60% van de patiënten binnen 2 jaar, en bij 80% binnen 8 jaar (Portmann 1980; Silverstein 1989, Perez 2008, Van Esch, 2016). In de eindfase van de ziekte, kunnen ook patiënten die geen duizeligheidsaanvallen meer hebben, nog last hebben van gehoorverlies, tinnitus en chronische instabiliteit door resterende hypofunctie van het labrynt. Ook wordt er veel comorbiditeit gezien bij patiënten met MD. De belangrijkste comorbiditeiten die ook duizeligheid veroorzaken zijn angststoornissen en BPPD (van Esch, 2016).

MD is een idiopathische ziekte die geassocieerd wordt met endolymfatische hydrops in het binnenoor (Merchant, 2005). Het visualiseren van deze hydrops werd mogelijk met de introductie van vertraagde post-contrast hoge resolutie MRI (Nakashima 2007; Naganawana, 2014; Baráth, 2014). Daarnaast ondersteunen recente publicaties de relevantie van de signaalintensiteit van het perilymfe (Bernaerts 2019, Shi 2018, Steekelenburg 2020). Deze signaalintensiteit is een surrogaatmarker voor de permeabiliteit van de bloed-perilymfe barrière, en is daarmee mogelijk een afspiegeling van acute inflammatie of recente activiteit gerelateerd aan de duizeligheidsaanval.

Er zijn maar weinig artikelen gepubliceerd over de epidemiologie van MD. Binnen de literatuur is grote variatie over de prevalentie, variërend van 17 per 100.000 personen in Japan (Nakae 1984) tot 46 per 100.000 in Zweden. Alexander (Alexander 2010) meldde 190 patiënten per 100,000 inwoners in de VS. In Nederland zijn er 60 tot 100 patiënten per 100.000 inwoners ernstig

geïnvaleerd (gedefinieerd als lage kwaliteit van leven) door MD (Mateijsen, 2001). Er lijkt een lichte predominante voor vrouwen te zijn, met 1.3 maal meer aangedane vrouwen dan mannen. De ziekte komt vaker voor bij volwassenen tussen hun 40ste en 50ste levensjaar (Kotimaki 1999, Perez 2008, Van Esch 2016).

Op dit moment zijn er geen specifieke richtlijnen voor de behandeling van MD in Nederland. De richtlijn *Duizeligheid bij ouderen* van de NVNKO (2015) adviseert verwijzing van patiënten naar een gespecialiseerde KNO-arts. De richtlijn *Duizeligheid* van de NHG (Bouma 2017) voor huisartsen adviseert slechts te verwijzen naar een KNO-arts in het geval van snel progressief gehoorverlies of bijkomende symptomen als instabiliteit, hoofdpijn of persisterende tinnitus.

De behandeling van MD zowel in de eerste lijn als in de tweede lijn is gefocust op het minderen van de frequentie en intensiteit van de aanvallen.

Behandelingen zijn echter ofwel ineffectief (betahistine; Adrion 2016), hebben slechts een tijdelijk effect (intratympanale corticosteroïdinjecties, McRackan 2014, Patel 2016) of vernietigen de labirintfunctie (intratympanale gentamycine, labyrintectomie, neurectomie, Pullens 2013, Harner 2001, Sennaroglu 2001). Chirurgische destructie van het labirint vermindert de aanvallen maar veroorzaakt balansverlies. Ook treedt vaak permanent gehoorverlies op na deze ingreep.

- Endolymfatische saccusdecompressie

Een andere chirurgische techniek, die met name in de VS toegepast wordt, is de zogenaamde endolymfatische saccusdecompressie (ESD). Deze techniek bestaat uit een mastoïdectomie en, na identificatie van de saccus endolymfaticus (ES), ruime decompressie van deze structuur (Sennaroglu 2001). ESD heeft minder chirurgische complicaties in vergelijking met de bovengenoemde ablatieve chirurgie. Daarbij worden gehoor en evenwicht niet aangetast. De succesratio varieert van 30 tot 72% (Sennaroglu 2001; Huang 1991; Silverstein 1989; Convert 2006; Brinson 2007), wat ongeveer gelijk is aan het natuurlijke beloop van MD.

Interessant is op te merken dat in twee studies waarin chirurgische interventie werd vergeleken met een sham-ingreep (Bretlau; 1989, Thomsen; 1998), in beide groepen ongeveer 70% van de patiënten minder klachten had. Dit pleit voor een gunstig effect van chirurgische interventie, of van welke interventie dan ook, zij het chirurgisch of niet-chirurgisch.

Een aantal studies weerlegt echter de rationale achter deze behandelingen aan de saccus/ductus endolymphaticus. Chung (2011) heeft histopathologisch onderzoek uitgevoerd op 15 patiënten die ESD hadden ondergaan. Als de SE inderdaad een endolymfe-resorberende rol heeft maar daarin tekortschiet, zou ESD uitzetting van deze structuur en daardoor een afname van hydrops bewerkstelligen. In de patiënten die Chung onderzocht, werd echter hydrops gezien in zowel de cochlea, de sacculus, de utriculus en de ampullae. Chung concludeerde dat ESD dus niet voor vermindering van de hydrops zorgt. Als de SE verantwoordelijk was voor afvoer van het endolymfe, zou tevens

verwacht worden dat verwijdering van de saccus leidt tot een toename van hydrops. Linthicum (2011) demonstreert echter in een case report dat verwijdering van de SE niet leidt tot hydropstoename. Concluderend is er dus maar matig bewijs dat de SE enkel een absorberende rol speelt.

- Endolymfatische ductusblokkade

Recent is een nieuwe operatietechniek bedacht en uitgevoerd door de onderzoeksgroep van Saliba (Saliba 2015). Een nieuw pathofysiologisch model voor MD ligt hieraan ten grondslag. Tot op heden werd geloofd dat de ziekte wordt veroorzaakt door een overschot aan endolymfe, afkomstig uit het binnenoor. Dat zou veroorzaakt zijn door een dysbalans in endolymfe-productie en de resorptie ervan in de SE (Merchant, 2005, Semaan, 2010, Salt, 2010). De onderzoeksgroep van Saliba beweert echter dat het endolymfe-overschot juist afkomstig is uit de SE.

Deze hypothese wordt ondersteund door twee studies die suggereren dat de SE ook secretoire functies heeft, in plaats van alleen een functie in absorptie van endolymfe. Takumida (1987) rapporteert in zijn studie over de celstructuur van de SE in cavia's dat er ook *dark cells* aanwezig zijn. Dit zijn cellen met een secretoire rol. Daarnaast heeft een studie van Friis (2013) op ratten aangetoond dat hyperactiviteit van deze secretoire cellen in de SE, leidt tot een toename van endolymfe-secretie.

Gebaseerd op deze bevinding stelt Saliba dus in zijn hypothese dat er bij MD een dysbalans is in endolymfe-hemeostase, veroorzaakt op het niveau van de SE. Hij beargumenteert dat de verminderde absorptie van endolymfe niet op kan tegen de toegenomen secretie van endolymfe in de SE, wat leidt tot toegenomen druk in het binnenoor. Door de ductus endolymfaticus (DE) te blokkeren, streeft Saliba ernaar het volume van endolymfe in het binnenoor te verminderen, en daarmee klachten van MD te verlichten.

Deze operatie, die endolymfaticus ductusblokkade (EDB) genoemd wordt, omvat het vrijprepareren van de DE en SE en volgens het plaatsen van een clip op de DE. Hierdoor wordt de SE gescheiden van het vestibulum en de rest van het binnenoor. Hierdoor neemt het aantal duizeligheidsaanvallen af. Voordelen van deze techniek zijn dat het een permanente oplossing is, en dat het de functie van het labrynt en gehoor intact laat.

Saliba heeft een gerandomiseerde studie uitgevoerd om het effect van EDB te onderzoeken. Het onderzoek vergeleek EDB met ESD in een prospectieve niet-geblindeerde setting. Er was geen vergelijking met een placebo-groep. De resultaten zijn gepubliceerd in 2015. 34 van de 35 patiënten uit de EDB-groep waren 2 jaar na de operatie aanvalsvrij. Daarnaast heeft de groep van Saliba in 2016 onderzoek uitgevoerd naar de kwaliteit van leven na EDB (Gabra 2016). 43 van de 54 (79%) patiënten die EDB

hadden ondergaan, meldden een betere kwa

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is vaststellen of EDB-chirurgie resulteert in een significante reductie van het aantal patiënten met duizeligheidsaanvallen op 12 maanden na de operatie, vergeleken met patiënten die endolymfatische saccusdecompressie ondergaan.

Onderzoeksopzet

Het betreft een prospectieve multicenter, gerandomiseerde, dubbel geblindeerde, parallel-groep opzet.

De studie duurt 4 jaar: 6 maanden opstart, 24 maanden includeren, 1 jaar follow up, 6 maanden voor de analyse van de resultaten.

De volgende ziekenhuizen zullen deelnemen aan het onderzoek: Haaglanden Medisch Centrum (Den Haag), HagaZiekenhuis (Den Haag), LUMC (Leiden), Apeldoorns Duizeligheidscentrum Gelre Ziekenhuizen, Beatrix Ziekenhuis (Gorinchem), Erasmus Medisch Centrum Rotterdam, Gelderse Vallei Wageningen, Isala (Zwolle), Maastricht UMC, Medisch Centrum Leeuwarden, Radboud UMC (Nijmegen), UMC Utrecht, Wilhelmina Ziekenhuis Assen

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Chirurgische procedure in de EDB-groep Eerst wordt er een mastoïdectomie uitgevoerd: het mastoïdtegmen, de sinus sigmoideus en den angulus sinoduralis worden geïdentificeerd. De posterieure benige externe gehoorgangwand wordt dunner gemaakt. Het posterieur semicirculaire kanaal en de dura mater van de fossa posterior worden geïdentificeerd. Met behulp van de prominentie van het horizontale semicirculaire kanaal wordt Donaldson's line geïdentificeerd om de positie van de endolymfatische saccus te bepalen. Het bot over de saccus en de dura worden dunner gemaakt met diamondboren. De saccus wordt volledig geskeleteerd. De infralabyrintine dura wordt blootgelegd omdat de grootste deel van de saccus meestal binnen dit gebied liggen. Het bot van het operculum aquaductus vestibularis wordt gedissecteed. De dura van de fossa posterior van het retrolabyrintaire bot mediaal van de saccus rond de ductus endolymfaticus wordt blootgelegd om ook het superieure en inferieur deel van de ductus te kunnen identificeren. Zo wordt ook ruimte gecreeërd om te clips te plaatsen. Aangezien de dura hier veelal dun is, is het van belang goed op deze structuur te letten. Tot slot wordt de gedissecteerde ductus endolymfaticus geblokkeerd met een titanium clip, waarvan de maat en het aantal perioperatief wordt vastgesteld. Deze worden bevestigd met een clip applicator en forceps. In het geval van het scheuren van de dura leidend tot liquorlekkage, wordt dit behandeld met tisseel, fascie en novacol. Botpasta wordt gedurende de operatie verzameld en gebruikt om de cortex te herstellen. De cortex wordt niet hersteld; de huid wordt op reguliere wijze gesloten. - Chirurgische procedure in de parallel groep Dezelfde chirurgische procedure wordt uitgevoerd in de parallel groep. Dit houdt een decompressie van het gebied in. Na identificatie van de ductus wordt een CT-scan gemaakt om te beoordelen of de juiste structuur geduid is als ductus. Hierna wordt

decompressie uitgevoerd. Ook hier wordt de cortex niet hersteld; de huid wordt op reguliere wijze gesloten.

Inschatting van belasting en risico

Net als elke operatie, brengt deze ingreep risico met zich mee. Ten eerste het algemene risico van algehele anesthesie (mortaliteit 34 per 1 miljoen (Bainbridge, 2012)). Specifieke risico's voor deze operaties zijn:

- schade aan de nervus facialis
- gehoorschade
- toename tinnitus
- schade aan het posterieure semicirculaire kanaal
- schade aan de sinus sigmoideus
- liquorlekkage
- meningitis
- BPPD

Deze risico's zijn verbonden aan een ingreep in de regio van het oor en derhalve niet te voorkómen. Door verbetering van het operatieprotocol zoals opgesteld door Saliba, die de operatie bedacht heeft, verwachten wij aanzienlijk minder liquorlekkages en BPPD. De andere complicaties werden niet gezien maar zijn, zoals genoemd, verbonden aan een dergelijke operatie. Wij verwachten (zeer) goed effect van beide operaties die uitgevoerd worden. Derhalve vinden wij de risico's waar deelnemers aan blootgesteld worden, wel gerechtvaardigd.

De extra onderzoeken zijn geconcentreerd in 4 poliklinische bezoeken in een tijdspanne van 1 jaar. Dit vinden geen overmatige belasting. Het invullen van de dagelijkse vragenlijst vergt wel motivatie. Echter, verschillende patiënten hebben aangegeven dat deze lijst goed te doen is, en ook de patiëntenvereniging heeft zijn steun betuigd.

Contactpersonen

Publiek

HagaZiekenhuis

Els Borst-Eilersplein 275
Den Haag 2545AA
NL

Wetenschappelijk

HagaZiekenhuis

Els Borst-Eilersplein 275
Den Haag 2545AA
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)

- Definitieve, unilateral Menière volgens de diagnostische criteria van de Bárány Society (Lopez-Escamez, 2016)
- Meer dan 3 patiëntgerapporteerde aanvallen in de 6 maanden voorafgaand aan inclusie, waarvan minimaal 1 in de laatste 2 maanden voor inclusie
- >18 jaar op het moment van inclusie
- Niet in voldoende mate reagerend op meer conservatieve behandeling, waaronder minimaal 2 sessie van intratympanale injecties met corticosteroiden (dexamethason, methylprednisolon, triamcinolonacetonide)
- Nederlandse zorgverzekering

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Comorbiditeit, zwangerschap of andere ziekte die mogelijk interfereert met de operatie of follow up volgens de zorgverlener
- Actieve bijkomende neuro-otologische ziekten die lijken op Meniere (zoals vestibulaire migraine, vestibulopathie, TIA's)

- Eerdere oorchirurgie voor Meniere (intratympanale injecties vallen hier niet onder)
- Taalproblemen
- Actieve otitis media (met of zonder effusie)
- Niet in staat of niet bereid DizzyQuest App te gebruiken
- Niet in staat MRI met contrast te ondergaan (gadolinium allergie, claustrofobie, metaal in lichaam)
- Doofheid aan het contralaterale oor

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-06-2021
Aantal proefpersonen:	75
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-06-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-10-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-04-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-04-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-05-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	https://www.trialregister.nl/trial/9095 . Registratie in ISRCTN met referentienummer 39224
CCMO	NL74967.058.20