

Biologische OviTex versus synthetisch transplantaat bij robotische prolaps chirurgie: een multicenter, fase II-III, gedeeltelijk gerandomiseerde voorkeurstudie van patiënten

Gepubliceerd: 01-08-2023 Laatste bijgewerkt: 14-12-2024

Primaire doelstelling: Onderzoeken of een OviTex mesh niet-inferieur is aan een Prolene mesh bij de minimaal invasieve chirurgische behandeling van (rectale) prolaps voor wat betreft verbetering van constipatie, incontinentie en overige...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Maagdarmstelsel therapeutische verrichtingen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54397

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ProTex

Aandoening

- Maagdarmstelsel therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

Endeldarmverzakking, rectumprolapse

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Meander Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Health Holland PPP allowance ,TelaBio,Universitair Medisch Centrum Groningen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bekkenbodemverzakking, Biologische mat, OviTex, Ventrale rectopexie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

a. Primaire onderzoeksparameter(s)

- Bekkenbodemfunctievragenlijsten: fecale Incontinentie Severity Index (FISI),

Altomare obstructieve defecatiescore (ODS) en - Urogenitaal functioneren pre-

en postoperatief door de vragenlijst Pelvic Floor Distress Inventory (PFDI-20)

(categorisch; mediaan, bereik)

Vergelijking van de veranderingen tussen patiënten met een polypropyleen mesh

of een OviTex mesh zal worden uitgevoerd met een eenzijdige Mann-Whitney U

test, nadat de niet-inferieure grenswaarde is afgetrokken van de waarden in de

polypropyleen groep. Dit resulteert in een niet-parametrische

non-inferioriteitstest.

Secundaire uitkomstmaten

ii. Secundaire onderzoeksparameters/eindpunten (indien van toepassing)

- Kwaliteit van leven (QoL) pre- en postoperatief, voornamelijk geobjectiveerd

aan de hand van de Patient Assessment of Constipation-Quality of Life

Questionnaire (PAC-QoL), Fecal Incontinence Quality of Life Scale (FIQL) en

Pelvic Floor Impact Questionnaire (PFIQ-7).

- Postoperatieve morbiditeit gemeten aan de hand van heroperaties, herinterventies, heropnames en ernstige ongewenste voorvallen.
- Anatomisch recidief van de prolaps, gemeten door defecogram in rust en tijdens Valsalva manoeuvre.
- Frequentie van rectumprolapsrecidieven en complicaties (klachten, lichamelijk onderzoek, aanvullend onderzoek, heroperatie en heropname).
- Urogenitaal functioneren pre- en postoperatief door de vragenlijst Pelvic Floor Distress Inventory (PFDI-20)
- Lengte van het ziekenhuisverblijf, peri-operatieve en post-operatieve in het ziekenhuis mortaliteit en morbiditeit.
- Frequentie van extra polikliniekbezoeken vanwege klachten.
- Seksueel functioneren pre- en postoperatief door de vragenlijst Prolapse incontinence Sexual Inventory Questionnaire (PISQ-12)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Minimaal invasieve ventrale mesh rectopexie (VMR) en sacrocolporectopexie (SCRP) zijn algemeen aanvaarde behandelingen voor patiënten die lijden aan bekkenverzakking. Keuze van het materiaal dat wordt gebruikt in VMR of SCRP - synthetische of biologische chirurgische mesh - blijft onderwerp van discussie. Recente ontwikkelingen in het gebruik van transvaginale mesh voor het herstellen van bekkenorgaantasting (POP) in april 2019, waarbij de Food and Drug Administration (FDA) een directe stop op de verkoop en distributie van dit type mesh-producten heeft bevolen, hebben de perceptie over chirurgische mesh voor VMR negatief beïnvloed. Momenteel is de meest gebruikte mesh voor VMR synthetisch en heeft deze goede resultaten laten zien wat betreft recidief, blootstelling aan mesh en functioneel resultaat. Hoewel de complicatiepercentages laag zijn, zijn de ernstige complicaties van fistulatie, erosie en dyspareunie redenen om voor een duurdere biologische mesh te kiezen. Hoogwaardig bewijs voor synthetische versus biologische mesh ontbreekt, maar

dat weerhoudt de weerstand tegen synthetische mesh er niet van te groeien. Dit heeft zelfs geleid tot bezorgdheid en vragen over het gebruik van synthetische mesh door de Nederlandse overheid gericht aan de medische professionals en er wordt gevraagd naar alternatieven.

Biologische transplantaten worden gekenmerkt door afbraak van het implantaat en regeneratie van gastheerweefsel. Aangenomen wordt dat dit proces van degradatie en remodellering het risico van erosie en infectie vermindert. Deze transformatie kan echter mogelijk leiden tot een hogere kans op recidief op de lange termijn. De kans op recidief, maar in mindere mate ook op mesh-gerelateerde complicaties, hangt grotendeels af van de duur van de follow-up. Aangezien de toepassing van biologic graft bij VMR relatief nieuw is en het gebruik ervan beperkt is vanwege de hogere kosten, is de literatuur over biologic mesh met lange termijn follow-up beperkt. Bovendien is er een aanzienlijk verschil in de verschillende beschreven biologische gazen. Dit is belangrijk om in gedachten te houden bij het vergelijken van de resultaten van VMR of SCP met synthetische versus biologische mazen.

Bij VMR zijn er geen gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken naar synthetische versus biologische mazen. De biologische mazen die tot dusver zijn onderzocht zijn Biodesign en Permacol. Erosiepercentages na VMR met Biodesign en Permacol zijn beide onderzocht in in totaal drie studies (respectievelijk $N = 349$ en $N = 425$ in totaal) en laten lage erosiepercentages van 0 tot 0,1% zien. Ter vergelijking: mesh-gerelateerde complicaties na VMR met synthetische niet-resorbeerbare mesh (zoals polypropyleen) liggen rond de 2%. 2,3,5,8 Herhalingspercentages na synthetische mesh bij VMR variëren tussen 2% en 14% na een mediane follow-up van 12-61 maanden. Bij vergelijking van studies over biologische implantaten die recidiefpercentages rapporteren, lijkt er een klein verschil te zijn in het voordeel van Biodesign. Studies over Biodesign bij VMR met een mediane follow-up tussen 12 en 47 maanden tonen een recidiefpercentage van ongeveer 5%. Literatuur over Permacol laat hogere recidiefpercentages zien, variërend van 5 tot 14% na een mediane follow-up van 12 tot 29 maanden.

Bij SCP zijn allografts en xenografts onderzocht als alternatief voor polypropyleen. In een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek werd SCP met polypropyleen mesh vergeleken met oplosbare fascia lata van kadaver.¹⁶ Na één jaar follow-up had polypropyleen mesh een hoger anatomisch genezingspercentage dan fascia lata van kadaver (91% versus 68%; $p=0,007$). Er traden twee mesh-gerelateerde complicaties op bij patiënten die polypropyleen mesh kregen, terwijl er geen enkele optrad in de allograft-groep ($p=0,5$). Een andere RCT met dezelfde vergelijking en een follow-up van 5 jaar liet soortgelijke resultaten zien, waarbij de fascia van het kadaver niet zo'n sterke steun vormde. Deprest et al. vergeleken polypropyleen mesh met porcine grafts in een prospectieve studie en vonden dat xenografts geassocieerd werden met meer apicale mislukkingen en heroperaties dan met een polypropyleen mesh (21 procent versus 3 procent; $p = 0,01$). Er was echter geen significant verschil in functionele

resultaten tussen de twee groepen. In beide groepen werd een erosiepercentage van 11 procent beschreven. Een recentere studie toonde positievere resultaten voor het gebruik van xenograft.

Hoewel Biodesign (Surgisis), Permacol en andere allemaal onder de gemeenschappelijke noemer "biologische mesh" worden gebracht, is elk van deze producten uniek. Er zijn verschillen in de herkomst van het weefsel, verschillen in de processen die worden gebruikt om het weefsel te decellulariseren en verschillen in de uiteindelijke verwerkingsstappen zoals sterilisatie en conservering. Als gevolg daarvan zijn er aanzienlijke verschillen in de biologische en klinische prestaties van deze producten. Permacol, dat doelbewust vernet varkenslederhuid is, gedraagt zich in vivo als een synthetisch materiaal en induceert een permanente lichaamsvreemde reactie, wat leidt tot inkapseling. Dit verhindert integratie met en in het omringende weefsel. Bijgevolg treden bij Permacol-implantaten hoge erosiepercentages op. Biodesign, een van de eerste biologische producten, is afgeleid van submucosa van de dunne darm en is een non-cross-linked mesh. Waarschijnlijk als gevolg van de (gepatenteerde) verwerking lost Biodesign in de praktijk vaak op voordat genezing en remodellering kunnen plaatsvinden.

Een nieuwigheid op de markt voor chirurgische mesh is OviTex. Het wordt geproduceerd door GD medical en bestaat uit steriele schapen extracellulaire matrix (ECM) verweven met een (resorbeerbare of niet-resorbeerbare) synthetische vezel. OviTex wordt geleverd met een raster van resorbeerbaar polyglycolzuur (PGA) of permanent polypropyleen. Uniek aan OviTex is de samenstelling, die bestaat uit essentiële componenten die nodig zijn voor de regeneratie van gastheerweefsel. Bovendien zorgt de koppeling van een ECM met een (resorbeerbare) synthetische drager-ECM ervoor dat cross-linking wordt vermeden, maar de mechanische sterkte behouden blijft. Bovendien is OviTex goedkoper dan alle andere biologische gazen op de markt. Voorlopige resultaten van een recente pilotstudie in het Meander MC toonden aan dat het gebruik van een OviTex PGA (met resorbeerbaar grid) mesh in de bekkenbodem haalbaar en veilig is. Niettemin vertoonden 2 van de 11 patiënten die een follow-up van 6 maanden afronden een vroeg anatomisch recidief. Dit suggereert dat het gebruik van permanente synthetische vezels noodzakelijk kan zijn voor een duurzamere herstelling en minder recidieven dan bij gebruik van OviTex PGA. Hoewel de weerstand tegen synthetische transplantaten toeneemt, bevat OviTex Permanent 96% schapen-ECM en slechts 4% polymeer, in vergelijking met de standaard Prolene mesh die voor 100% uit polymeer bestaat (polymeer oppervlaktedichtheid 16g/m² OviTex 1S vs. 76g/m² prolene). Bovendien is het polymeer ingebed in de ECM, wat de ontstekingsreactie nog verder vermindert. Observaties bij primaten tonen aan dat de geminimaliseerde hoeveelheid ingebedde synthetische versterking resulteert in een implantaat dat zich histologisch gedraagt als een biologisch net, maar zijn functionele structuur behoudt.

Er zijn geen studies die OviTex vergelijken met de huidige standaard (Prolene, PMN3, Ethicon Inc Johnson & Johnson, Nederland). Daarom moet een vergelijkende

studie worden uitgevoerd alvorens OviTex op grotere schaal wordt gebruikt als een biologisch alternatief voor polypropyleen in VMR. In vervolg op de OviTex pilot studie willen wij een vervolgstudie (ProTex trial) uitvoeren waarin, zowel op korte als op langere termijn, de effectiviteit van de OviTex mesh bij bekkenbodembodemchirurgie zal worden beoordeeld in vergelijking

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: Onderzoeken of een OviTex mesh niet-inferieur is aan een Prolene mesh bij de minimaal invasieve chirurgische behandeling van (rectale) prolaps voor wat betreft verbetering van constipatie, incontinentie en overige bekkenbodembodemfunctie (vragenlijst, gevalideerd scoringssysteem: Fecal Incontinence Severity Index (FISI), Altomare obstructieve defecatie score, pelvic floor distress inventory-20)

Secundaire doelstelling(en):

- Beoordelen van de levenskwaliteit (QoL) en de impact van bekkenbodemaandoeningen pre- en postoperatief, voornamelijk geobjectiveerd door de Patient Assessment of Constipation-Quality of Life Questionnaire (PAC-QoL), Fecal Incontinence Quality of Life Scale (FIQL), Pelvic Floor Impact Questionnaire (PFIQ-7), Patient Global Impression of Improvement (PGI-I), Patient Global Impression of Severity (PGI-S) en European Quality of Life Five Dimension (EQ-5D).
- Het evalueren en vergelijken van de postoperatieve morbiditeit gemeten aan de hand van heroperaties, herinterventies, heropnames, ernstige ongewenste voorvallen, Clavien Dindo classificatie en CTS classificatie.
- Het evalueren van de beste chirurgische techniek voor rectum prolaps in termen van anatomisch recidief van de prolaps, gemeten door defecogram in rust en tijdens Valsalva manoeuvre.
- Het recidiefpercentage van rectumprolaps en complicaties (klachten, lichamelijk onderzoek, aanvullend onderzoek, heroperatie en heropname) evalueren.
- Het seksueel functioneren pre- en postoperatief evalueren met behulp van de Prolapse Incontinence Sexual Inventory Questionnaire (PSIQ-12) vragenlijst.
- Om recidief van bekkenorgaanprolaps (POP) te evalueren met behulp van de vereenvoudigde Pelvic Organ Prolapse Quantification (sPOPQ).
- Het evalueren van de duur van het verblijf in het ziekenhuis, de peri-operatieve en postoperatieve mortaliteit en morbiditeit in het ziekenhuis.
- Evalueren van het aantal extra polikliniekbezoeken vanwege klachten.

Onderzoeksopzet

Deze studie heeft tot doel de doeltreffendheid van de OviTex mesh bij bekkenbodembodemchirurgie te onderzoeken in vergelijking met de huidige standaard polypropyleen mesh, door middel van een multi-center, gedeeltelijk gerandomiseerde patiënt-preference, non-inferioriteitsstudie. De follow-up van

de patiënten zal worden uitgevoerd volgens de routine postoperatieve follow-up met enkele kleine aanpassingen. Na het standaard 6 weken follow-up bezoek op de polikliniek, zal de patiënten gevraagd worden een vragenlijst in te vullen na 90 dagen. Recidief, complicaties en functie zullen worden beoordeeld op 6, 12 en 24 maanden postoperatief door middel van een polikliniekbezoek en vragenlijst. In vergelijking met de standaardzorg zijn de laatste twee bezoeken toegevoegd in verband met de studie. Indien de symptomen aanhouden of terugkeren kan worden besloten tot het uitvoeren van aanvullende beeldvorming.

In de fase II-studie zullen in de experimentele arm 10 patiënten voor elke operatie-indicatie (30 in totaal) worden geïnccludeerd:

- Volledige dikte externe rectale prolaps (ERP) (n=10);
- Inwendige rectale prolaps (IRP) Oxford graad 3 of 4 met symptomen (n=10);
- Elk van de bovenstaande indicaties gecombineerd met een sPOPQ stadium ≥ 2 waarvoor gelijktijdige chirurgie vereist is (SCR of cervicopexy) (n=10).

Nadat de in totaal 30 deelnemers een follow-up van 90 dagen hebben voltooid, vindt er een tussentijdse analyse plaats.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het primaire doel van deze studie is het vergelijken van prolapsoperaties met OviTex in plaats van de huidige standaard polypropyleen mesh bij volwassen patiënten met een rectale prolaps en/of een bekkenprolaps, uitgevoerd door ervaren chirurgen. Deelnemers aan de studie zullen 2 extra follow-up momenten hebben (elk inclusief de vragenlijst en polikliniekbezoeken) in aanvulling op de standaard praktijk. De verdere behandeling zal dezelfde zijn voor patiënten die een huidige VMR of SCR met polypropyleen mesh ondergaan.

Inschatting van belasting en risico

Bij VMR en SCR wordt een mesh-implantaat gebruikt om verzwakt weefsel van de bekkenbodem (het rectovaginale septum) te verstevigen. Ovitex is een CE-gecertificeerde chirurgische mesh en het gebruik ervan in VMR en SCP valt onder het beoogde gebruik. Een recente pilotstudie naar veiligheid en haalbaarheid concludeerde dat het gebruik van Ovitex bij VMR veilig is.

Nadelen van deelname aan de studie zijn:

- De deelnemer is tijdens de follow-up extra tijd kwijt aan het invullen van de vragenlijsten (meestal 10-30 minuten).
- De deelnemer heeft twee extra polikliniekbezoeken waar hij of zij zo veel mogelijk aanwezig moet zijn.
- De deelnemer kan de vragenlijsten als confronterend ervaren.

Contactpersonen

Publiek

Meander Medisch Centrum

Wilhelminastraat 169-4
Amsterdam 1054WD
NL

Wetenschappelijk

Meander Medisch Centrum

Wilhelminastraat 169-4
Amsterdam 1054WD
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)

Indicatie voor ventrale mat rectopexie
Informed consent gegeven voor Ovitex mat of polypropyleen
Leeftijd van 16 jaar of ouder
In staat om vragenlijsten in te vullen en op de polikliniek te komen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Verstandelijke beperking
Allergie voor schapen rumen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	05-12-2023
Aantal proefpersonen:	184
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	OviTex versterkte biologische mat
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United

(Nieuwegein)

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	NL79184.100.22