

Studientitel

Prospektive Evaluationsstudie zur Bedeutung der Funktionsdiagnostik (anorektale Manometrie) vor Rückverlagerung eines Anus praeters

Leiter der klinischen Prüfung

Priv. Doz. Dr. med. Christian Pehl, Krankenhaus Vilsbiburg, Krankenhausstrasse 2, 84137 Vilsbiburg

Prof. Dr. med. Martin Kreis, Klinikum München Großhadern, Marchioninistrasse 15, 81377 München

Studienart

- Multi-Center-Studie
- Prospektive Evaluation

Beginn und Ende der Studie

- Start nach Erhalt des Ethikvotums; spätestens zum 1.9.2010
- Zwischenauswertung nach Einschluss von 20 Patienten (siehe Biometrie)
- Ende frühestens nach Einschluss von 150 Patienten
- Erwartete Studiendauer: 1 Jahr

Studienziel

Hauptzielkriterien

Prädiktiver Wert der präoperativen anorektalen Manometrie (Einzelparameter Ruhedruck, aktiver Kneifdruck, Perzeptionsschwelle, Drangschwelle, Schmerzschwelle) für die Vorhersage einer postoperativen Stuhlinkontinenz nach Rückverlagerung eines Anus praeters.

Nebenzielkriterien

Feststellung der Lebensqualität vor und nach der Stomarückverlagerung.

Prädiktiver Wert einer rein klinischen Evaluation durch einen erfahrenen Untersucher hinsichtlich des Auftretens einer Inkontinenz nach Stomarückverlagerung.

Sekundäre Studienziele

Beeinflussung des prädiktiven Wertes der präoperativen Manometrie durch intraoperativ erworbene Sphinkterläsionen (Felt-Bersma, Dis Colon Rectum 2005; 38:249-53).

Hintergrund der Studie:

Nach Rückverlagerung eines Anus praeters, insbesondere falls begleitend eine Rektumresektion erfolgt ist, klagen Patienten sehr häufig über eine Zunahme der Stuhlfrequenz, eine Urge-Symptomatik bei Auftreten von Stuhldrang sowie bei bis zu 30% der Patienten über das Auftreten einer Stuhlinkontinenz (Ho, Int J Colorectal Dis 2003; 18:230-3, Matzel, Colorectal Dis 2003; 5:458-64; Kakodkar, Colorectal Dis 2006; 8:650-6). Die anorektale Manometrie, die anorektale Endosonographie sowie das EMG des Musculus sphinkter ani externus stellen etablierte Verfahren zur diagnostischen Abklärung der Stuhlinkontinenz dar (Pehl u.a., Dt. Ärzteblatt 2000; 97: A130 -8). Dabei dient die anorektale Manometrie zur Ermittlung der Funktion (Sphinkterkraft, anorektale Sensorik), während die anorektale Endosonographie sowie das Sphinkter-EMG muskuläre Läsionen bzw. eine neurogene Innervationsstörung als Ursache der Funktionsstörung aufzeigen. Während die anorektale Manometrie zur Abklärung einer postoperativen Stuhlinkontinenz empfohlen wird (Pehl u.a. Z Gastro 2007; 45: 397-417), ist die prädiktive Bedeutung der anorektalen Manometrie vor Rückverlagerung eines Anus praeters unklar. Heppell und Mitarbeiter (Can J Surg 1983; 26:132-4) fanden in einer kleinen Studie mit 22 Patienten mit einer ileoanalen bzgl. Ileum Pouch-analen Anastomose eine Korrelation zwischen dem vor Rückverlagerung des Ileostomas gemessenen analen Sphinkterdruck sowie der Compliance des anastomosierten Dünndarms mit der postoperativen Stuhlfrequenz sowie dem Auftreten eines Stuhlschmierens. In einer größeren unizentrischen Studie mit 65 Patienten mit

Rectumresektion (24 mit Radio-Chemotherapie) fand sich eine Korrelation zwischen dem postoperativen Wexner Kontinenz Score und dem präoperativ gemessenen Ruhedruck in der anorektalen Manometrie sowie der rectalen Compliance. Aufgrund ihrer Daten berechneten Stadelmaier und Matzel multivariat eine komplexe Formel, die den Wexner Kontinenz Score vorhersagen soll (Kontinenz Score = $18.230 - 0.94 \times \text{Höhe der Anastomose} - 0.18 \times \text{Ruhedruck} + 3.72 \times \text{Radio-Chemotherapie}$ (erfolgt 1, nicht erfolgt 0) (Stadelmaier, Chirurg 2000; 71:932-8)

Studienpopulation

Alle Patienten, die sich in den beteiligten Zentren zur Rückverlagerung eines Anus praeters vorstellen, können eingeschlossen werden. Dabei werden sowohl Patienten eingeschlossen, die ein Stoma bei Zustand nach Hartmann Operation haben sowie Patienten, die ein sogenanntes protektives oder doppelläufiges Ileo- oder Transversostoma haben bei vorangegangener Operation am Rektum oder Sigma.

Ausschlusskriterien:

Präoperativ Vorliegen einer Stuhlinkontinenz Grad III nach Parks (fester Stuhl konnte nicht gehalten werden). Patienten/-innen, die aufgrund der Erkrankungen z.B. Demenz oder Sprachverständnis die Evaluationsbögen nicht ausfüllen können. Schwangere Patienten. Latexallergie.

Geplante Patientenzahl - Biometrie: (siehe beiliegenden Powerpoint-Folien-Ausdruck)
(Fallzahlabeschätzung Prof. Mansmann, Institut für Medizinische Statistik – siehe Anlage)

Phase I proof of concept mit 20 Patienten

Phase II Studienphase mit 150 Patienten

Abbruchkriterium

Die Studie wird beendet, wenn nach Ende der Phase II und erfolgter Auswertung durch das Institut für Medizinische Statistik sich kein prädiktiver Wert der anorektalen Manometrie vor Rückverlagerung eines Anus praeters ergibt.

Angaben zur Pseudonymisierung:

Jedes Studienzentrum erhält eine Identifikations-Nummer (fortlaufend in der Reihenfolge der Teilnahmeerklärung an der multizentrischen Studie). Die in den Studienzentren eingeschleusten Patienten erhalten eine fortlaufende Nummer. Die Datenweitergabe an die zentrale Auswertung (Großhadern/Vilsbiburg) erfolgt pseudonymisiert mit ID-Nummer + Patientennummer ohne Angabe personalisierter Daten wie Name oder Geburtsdatum. Bei Rückzug der Patienteneinwilligung verbleiben die bis dahin erhobenen pseudonymisierten Daten in der zentralen Datenbank. Zugang zum Verschlüsselungscode, d.h. eine Zuordnung der pseudonymisierten Daten zu den Personendaten ist nur dem lokalen Studienleiter möglich. Dies ist nur vorgesehen, wenn bei der zentralen Auswertung ein Fehlen von Daten (z.B. Messdaten der anorektalen Manometrie oder von Fragebögen) festgestellt wird.

Studienprotokoll:

Eine anorektale Manometrie wird nach standardisiertem Protokoll (Empfehlungen der DGVS und DGNM, Pehl u.a., Z Gastroenterol 2007; 45:397-417) präoperativ vor Stomarückverlagerung durchgeführt. Bestimmt werden dabei der Sphinterruhedruck (Internusfunktion), der Sphinkterzwickdruck (Externusfunktion), die anorektale Sensorik mit Perzeptionsschwelle, Stuhldrangschwelle und Schmerzschwelle. Bei kleinem Hartmannstumpf können präoperativ in Abhängigkeit von der Größe des Stumpfes die Parameter der anorektalen Sensorik unter Umständen nicht bestimmt werden. Hier wird angestrebt zumindest die Perzeptionsschwelle sowie die Schmerzschwelle zu ermitteln. Ist präoperativ zur Beurteilung einer Anastomose und/oder des Schleimhautbefundes im Rektum / Rektumstumpf eine Rektoskopie geplant, muss diese am Vortag der Manometrie oder im Anschluss der Manometrie erfolgen, um eine Beeinflussung der Messdaten zu vermeiden (Pehl u.a., Z Gastroenterol 2007; 45:397-417).

Die operative Rückverlagerung des Anus praeters erfolgt ohne Information des Operators bzgl. der präoperativ erhobenen Daten der Funktionsdiagnostik gemäß üblicher viszeralchirurgischer Standardverfahren. Der Operateur/erfahrene viszeralchirurgische Untersucher gibt nach präoperativer klinischer Evaluation (Anamnese, digital rektale Untersuchung) schriftlich (standardisierter Vordruck) eine Vorhersage hinsichtlich des Auftretens einer Inkontinenz (keine; partiell, d.h. für Winde und/oder flüssigen Stuhl; komplett, d.h. auch für festen Stuhl) nach Stomarückverlagerung ab.

Präoperativ, vier Wochen postoperativ und sechs Monate postoperativ werden bei allen Patienten folgende Scores (siehe Anlage) erhoben.

- Einteilung einer Stuhlinkontinenz nach Parks (Grad I für Winde, Grad II für flüssigen Stuhl, Grad III für festen Stuhl)
- Kontinenzscore nach Wexner
- Kontinenzscore nach Vaizey
- Quality of life Score für Inkontinenz nach Rockwood
- Globale VAS Quality of life Score (SF-36)
- VAS-Skalen für subjektive Zufriedenheit (global, OP-Erfolg, Kontinenz)
- Die VAS-Skalen reichen von 0-100
 - Bzgl. globale Wertung: 0 entspricht maximaler Unzufriedenheit mit der Situation, dringender Handlungsbedarf; 100 entspricht völliger Zufriedenheit, kein Therapiebedarf
 - OP-Erfolg: 0 entspricht OP misslungen, Patient wünscht wieder Anus praeter-Anlage; 100 OP zur vollsten Zufriedenheit des Patienten gelungen
 - Kontinenz: 0 entspricht kompletter Inkontinenz; 100 entspricht kompletter Kontinenz

Optional kann sich ein Studienzentrum bereit erklären an der Ergänzung des Studienprotokolls zur Klärung des sekundären Studienziels teilzunehmen. In diesen Zentren wird bei allen Patienten, außer bei Ablehnung durch den Patienten, präoperativ, vier Wochen postoperativ und sechs Monate postoperativ eine anorektale Manometrie sowie präoperativ und vier Wochen postoperativ eine anorektale Endosonographie durchgeführt.

Risiken für die Studienteilnehmer

Alle diagnostischen Verfahren sind etablierte Untersuchungsverfahren bzw. validierte Fragebögen. Bei einem kleinen Hartmannstumpf kann die anorektale Manometrie sowie die anorektale Endosonographie vom Patienten kurzfristig während der Untersuchung als unangenehm bis schmerzhaft empfunden werden. Eine minimale klinisch nicht relevante perianale Blutung kann im Rahmen der Untersuchung auftreten. Länger anhaltende Beschwerden oder permanente Schädigungen sind durch die Verfahren nicht zu erwarten.

Priv. Doz. Dr. med. Christian Pehl
Studienleiter (Gastroenterologie)

Prof. Dr. med. Martin Kreis
Studienleiter (Viszeralchirurgie)