

THORAX GROEI BIJ PATIENTEN MET EEN EARLY ONSET SCOLIOSE BEHANDELD MET EEN BRACE

Onderzoekers:

Drs. Johan Heemskerk, arts-onderzoeker

Drs. Mark C. Altena, orthopedisch chirurg

Dr. Nienke Willigenburg, research coordinator

Dr. Diederik H.R. Kempen, orthopedisch chirurg

OLVG Oost

Afdeling Orthopedie

Oosterpark 9, 1091 AC Amsterdam

Contact:

THORAX GROEI BIJ PATIENTEN MET EEN JUVENIELE SCOLIOSE BEHANDELD MET EEN BRACE

Protocol ID	WO 16.031
Short title	EOS-BRACE
Versie	1
Date	Februari 2016
Hoofdonderzoekers	Drs. Johan Heemskerk Drs. Mark C. Altena Dr. Nienke Willigenburg Dr. Diederik H.R. Kempen OLVG Oost Afdeling Orthopedie Oosterpark 9, 1091 AC Amsterdam Contact: [REDACTED] [REDACTED]
Onderzoekscentrum	OLVG oost Afdeling Orthopedie
Sponsor	OLVG Oost
Subsidie verlener	Geen

TABLE OF CONTENTS

1. INTRODUCTIE.....	6
2. DOEL	7
3. STUDIE OPZET	7
4. STUDIE POPULATIE	7
4.1 Populatie	7
4.2 Inclusie criteria	7
4.3 Exclusie criteria	7
4.4 Berekening groepsgrote	7
5. BEHANDELING VAN PATIENTEN.....	8
6. ONDERZOEKS PRODUCT.....	8
6.1 Naam en beschrijving van het onderzoeksproduct	8
6.2 Samenvatting van niet klinische studies	8
6.3 Samenvatting van klinische studies.....	8
6.4 Samenvatting van risico's.....	8
7. METHODE	8
7.1	8
7.2 Studie uitkomstmaten.....	8
7.2.1 Primaire uitkomstmaat.....	8
7.2.2 Secundaire uitkomstmaten	8
7.3 Studie procedures	9
7.3.1 Cobbse hoek.....	9
7.3.2 T1-T12 afstand en T1-S1	9
7.3.3 Totale lichaamslengte	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
7.3.4 Vergelijking met “patienten zonder scoliose”	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
7.3.5 Longfunctie	9
7.4 Beëindiging van deelname door patiënten.....	9
7.5 Follow-up van patiënten die zich hebben teruggetrokken uit de studie	9
7.6 Voortijdige beëindiging van de studie	10
8. RISICO'S VOOR PATIENTEN EN VEILIGHEID.....	10
9. STATISTISCHE ANALYSE	10
10. ETHISCHE OVERWEGINGEN	10
11. ADMINISTRATIEVE ASPECTEN, MONITORING EN PUBLICATIE.....	10
11.1 Verwerking en opslag van data en documenten	10
11.2 Rapportage aan het einde van de studie	10
11.3 Publicatie van de onderzoeksresultaten	10
12. GESTRUKTUREERDE RISICO ANALYSE	11
13. REFERENCES.....	11

LIJST MET AFKORTINGEN EN RELEVANTE DEFINITIES

ABR	Algemene Beoordeling en Registratie formulier
AIS	Adolescent Idiopathic Scoliose
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
CV	Curriculum Vitae
IB	Investigator's Brochure
IC	Informed Consent
METC	medisch ethische toetsing commissie
AE	Adverse Event
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
VCMO	Vereniging Commissies Mensgebonden Onderzoek
Wbp	Wet Bescherming Persoonsgegevens
WMO	Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met Mensen
VEPTR	vertical expandable prosthetic titanium rib
T1	Eerste thoracale wervel
T12	Twaalfde thoracale wervel
S1	Eerste sacrale wervel

SAMENVATTING

Introductie:

Scoliose wordt gedefinieerd als een laterale bocht van de wervelkolom van meer dan $>10^\circ$ en wordt onderverdeeld in 2 categorieën, afhankelijk van de leeftijd waarbij de aandoening ontstaat. Adolescente scoliose ontstaat op een leeftijd tussen de 10 en 16 jaar en de early onset scoliose ontstaat voor het 10 de levensjaar. De reden voor dit onderscheid is het fysiologisch effect op de longontwikkeling door de deformiteit. Daarnaast moet de wervelkolom nog veel groeien. Derhalve kan early onset scoliose lijden tot een forse wervelkolom/thorax deformiteiten en onderontwikkeling van de longen. De operatieve behandeling van early onset scoliose kan forse groei beperking van de thorax als gevolg hebben. Dit kan leiden tot levensbedreigende cardiopulmonale complicaties en het “thoracic insufficiency syndrome”. De thorax groei van patiënten met early onset scoliose die behandeld zijn met brace, is tot heden niet bekend.

Doel: Het doel van de studie is om te onderzoeken wat de thorax groei is bij patiënten met een early onset scoliose die behandeld zijn met een brace.

Studie opzet: Retrospectieve cohort studie

Studie populatie: Patiënten met early onset scoliose, die behandeld zijn met brace in het OLVG

Interventie: Geen interventie.

Uitkomst maten: Lengte groei van de wervelkolom gedurende de brace behandeling.

Risico's verbonden met deelname: Geen, het is een retrospectieve studie.

1. INTRODUCTIE

Scoliose is een complexe drie-dimensionele deformiteit van de wervelkolom, gedefinieerd als laterale bocht van meer dan 10°. De Scoliose Research Society deelt scoliose onder afhankelijk van de leeftijd waarbij de aandoening ontstaat. De meest voorkomende vorm van scoliose is de adolescente scoliose waarbij de deformiteit ontstaat op een leeftijd tussen de 10 en 16 jaar. Minder vaak voorkomend is de early onset scoliose waarbij de deformiteit ontstaat voor het 10 levensjaar. De reden voor deze classificatie is wegens het fysiologisch effect van de aandoening op de patiënten. Bij patiënten met early onset scoliose moet de wervelkolom nog een voor een groot gedeelte groeien, terwijl de thoracale groei bij kinderen boven de 10 jaar al voltooid is. Daarnaast focust deze classificatie zich op het belang van de longontwikkeling tot 10 jaar. De grootste kans op progressie van scoliose is gedurende de groei. Derhalve kan early onset scoliose lijden tot een forse wervelkolom en thorax deformiteiten (Cobbse hoek > 90). De deformiteit kan op jonge leeftijd leiden tot onderontwikkeling van het uiteindelijke longvolume en leiden tot levensbedreigende cardiopulmonale complicaties en het “thoracic insufficiency syndrome”.¹

De huidige standaard therapie bij adolescente scoliose met een Cobbse hoek > 45 graden is een spondylodese met zo veel mogelijk correctie van de curve.² In tegenstelling tot adolescente scoliose, kan bij early onset scoliose nog geen definitieve spondylodese verricht worden omdat de romp en thorax volume nog onvoldoende ontwikkeld zijn.³ Om de kans op een thoracic insufficiency syndrome te verkleinen is een zo groot mogelijke thorax lengte nodig. Hierbij wordt gestreefd naar een T1-T12 lengte minimaal 22 cm.

Vanwege het “thoracic insufficiency syndrome” is het doel bij de behandeling van early onset scoliose tweeledig: 1) voorkomen van progressie van de scoliose en 2) het toelaten van zo veel mogelijk lengtegroei. Hiervoor zijn diverse chirurgische technieken met groeisystemen ontwikkeld (vertical expandable prosthetic titanium rib device (VEPTR) systeem, Shilla techniek, growing rod systeem, Luque techniek of Magnetic rod systeem).⁴ Het voordeel van deze operatieve technieken en systemen is dat de scoliose kan worden gecorrigeerd.⁵ Het nadeel is echter dat 1) er frequent re-operaties met een 19% complicatie risico per procedure zijn (bij VEPTR en growing rod), 2) er spontane autofusie kan optreden (bij allemaal) en 3) de groei toch fors beperkt wordt (bij allemaal).^{6,7} Het laatste blijkt duidelijk uit de afname van de gewonnen T1-T12 lengte bij iedere verlenging van het systeem. Vanwege deze nadelen blijft het nog steeds belangrijk om zo lang mogelijk een operatieve behandeling uit te stellen. Tegenwoordig wordt er veel onderzoek gedaan naar nieuwe operatieve technieken voor de behandeling van early onset scoliose. Om te onderzoeken welk van deze technieken de meeste lengtegroei oplevert voor het kind, hebben wij recent een systematische review verricht. Initieel was onze intentie om de lengte groei van deze operatieve behandelingen te vergelijken met een conservatieve behandeling middels brace. Dit was echter niet mogelijk omdat uit het enige beschikbare artikel over de conservatieve behandeling niet goed alle benodigde groei parameters waren te extraheren.⁸ Derhalve is het doel van deze retrospectieve studie om de groei van de wervelkolom te meten bij patiënten met early onset scoliose, die behandeld zijn met brace.

2. DOEL

Primaire doel: Het primaire doel is het meten van de ontwikkeling van de lengte groei (T1-T12 afstand, T1-S1 afstand en totale lichaamslengte) van de thorax bij patiënten met early onset scoliose behandeld met brace.

Secundaire doel:

- Vergelijking van de gemeten afstanden met patiënten zonder scoliose.
- Relatie T1-T12 afstand en longfunctie (indien beschikbaar)

3. STUDIE OPZET

Dit is een single-center retrospectieve studie, waarbij de thoraxgroei van patiënten met een early onset scoliose gemeten wordt die tussen 1985 en 2016 behandeld zijn met een brace in het OLVG. De röntgenfoto's uit het archief van deze patiënten zullen worden gebruikt om de T1-T12 en T1-S1 te bepalen. De totale lichaamslengte groei zal uit het patiënten dossier gehaald worden. Als controle groep worden gezonde kinderen zonder scoliose gebruikt waarbij de kindergeneeskunde een thorax foto (bijvoorbeeld bij verdenking op een pneumonie) heeft gemaakt op kinder- en volwassen leeftijd. Deze groep zal gebruikt worden om een indruk te krijgen van de normale T1-T12 afstand en ontwikkeling.

4. STUDIE POPULATIE

4.1 Populatie

Alle kinderen met een early onset scoliose die de afdeling orthopedie van het OLVG tussen 1985 en 2016 hebben bezocht zullen worden geïnccludeerd. Deze patiënten zullen uit de scoliose database van de Afdeling Orthopedie worden gehaald. Als controle groep worden gezonde kinderen zonder scoliose gebruikt waarbij de kindergeneeskunde een thorax foto (bijvoorbeeld bij verdenking op een pneumonie) heeft gemaakt op kinder- en volwassen leeftijd. Deze groep zal gebruikt worden om een indruk te krijgen van de normale T1-T12 afstand en ontwikkeling.

4.2 Inclusie criteria

- Patiënten met een idiopathische early onset scoliose
- Patiënten zijn tussen 1985 en 2016 behandeld met een brace in het OLVG
- Röntgenfoto's beschikbaar in het OLVG archief

4.3 Exclusie criteria

- Andere vormen van early onset scoliose (bijvoorbeeld neuromusculaire of congenitale scoliose)

4.4 Berekening groepsgrote

Dit is een retrospectieve studie. Alle patiënten waarvan de gegevens beschikbaar zijn zullen worden geïnccludeerd in de studie. Gepoogd zal worden de scoliose patiënten te matchen met gezonde patiënten zonder scoliose.

5. BEHANDELING VAN PATIENTEN

Er vindt geen behandeling/interventie plaats. Het is een retrospectieve studie waarin de thorax groei van patiënten met een early onset scoliose onderzocht zal worden.

6. ONDERZOEKS PRODUCT

6.1 Naam en beschrijving van het onderzoeksproduct

Niet van toepassing. Het is een retrospectief onderzoek.

6.2 Samenvatting van niet klinische studies

Niet van toepassing

6.3 Samenvatting van klinische studies

De wervelkolom groeit het snelst gedurende de eerste 5 jaar vanaf de geboorte, met een gemiddelde toename van de T1-S1 afstand van 10 cm gedurende deze periode. (2 cm/jaar). Na deze 5 jaar, groeit de T1-S1 afstand langzamer. Van 5 tot 10 jaar groeit de wervelkolom 5 cm (1 cm/jaar). Van 10 jaar tot volwassenheid groeit de wervelkolom nogmaals 10 cm: dit is inclusief de groeispurt (2 cm/jaar)⁹

6.4

Samenvatting van risico's

Er zijn geen risico's verbonden aan dit onderzoek. Het is een retrospectief onderzoek waarbij röntgenfoto's uit het archief gebruikt zullen worden.

7. METHODE

7.1 Study outline

Dit is een retrospectief onderzoek waarbij röntgenfoto's uit het archief worden onderzocht. De T1-T12 afstand, T1-S1 afstand en totale lichaamslengte worden gemeten voor de behandeling en na de behandeling.

7.2 Studie uitkomstmaten

7.2.1 Primaire uitkomstmaat

- Ontwikkeling van de T1-T12 afstand, T1-S1 afstand en totale lichaamslengte
- Cobbse hoek tijdens de brace behandeling.

7.2.2 Secundaire uitkomstmaten

- Vergelijking van de T1-T12 en T1-S1 afstand met patiënten zonder scoliose.
- Ontwikkeling van de groei van de totale lichaamslengte en vergelijking met de Nederlandse groeicurves.
- Berekende T1-T12 afstand bij scoliose patiënten indien er geen sprake zou zijn van een thoracale curve.
- Longfunctie (indien beschikbaar)

7.2.3 Overige uitkomstmaten

De volgende data zullen ook worden verzameld vanuit het patiëntendossier:

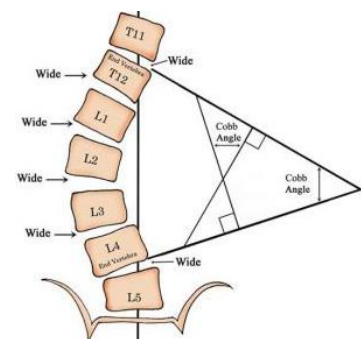
- Geslacht (man/vrouw)
- Leeftijd begin brace behandeling
- Risser classificatie bij begin behandeling
- Duur van de behandeling
- Leeftijd einde brace behandeling

7.3 Studie procedures

7.3.1 Cobbse hoek

De grootte van de scoliose wordt d.m.v. een röntgenfoto in graden gemeten, uitgedrukt in Cobbse hoek. Deze Cobbse hoek wordt door de orthopeed gebruikt om de ernst van scoliose en het succes van de behandeling te volgen.

De Cobbse hoek is een hoek op de röntgenfoto. Er wordt een raaklijn getrokken langs de bovenste sluitplaat van de meest bovenste gekantelde wervel en langs de onderste sluitplaat van de meest gekantelde onderste wervel die bij de bocht hoort.



7.3.2 T1-T12 afstand

Afstand tussen de bovenste sluitplaat van de eerste thoracale wervel t/m de onderste sluitplaat van de twaalfde thoracale wervel.

7.3.3 T1-S1 afstand

Afstand tussen de bovenste sluitplaat van de eerste thoracale wervel t/m de bovenste sluitplaat van de eerste sacrale wervel.

7.3.4 Longfunctie

In het verleden is bij patiënten met early onset scoliose ook een longfunctie meting gedaan. Indien deze meting gedaan is, zullen ook deze resultaten verzameld worden.

7.4 Beëindiging van deelname door patiënten

Niet van toepassing. Het is een retrospectief onderzoek.

7.5 Follow-up van patiënten die zich hebben teruggetrokken uit de studie

Niet van toepassing. Het is een retrospectief onderzoek.

7.6 Voortijdige beëindiging van de studie

Niet van toepassing. Het is een retrospectief onderzoek.

8. RISICO'S VOOR PATIENTEN EN VEILIGHEID

Het is een retrospectief status onderzoek. Er zijn geen risico's aan het onderzoek verbonden

9. STATISTISCHE ANALYSE

Het doel van deze studie is om de gemiddelde lengte groei uitgedrukt in lichaamslengte, T1-S1 afstand en T1-T12 afstand bij een brace behandeling te onderzoeken. De T1-T12 lengte en totale lichaamslengte zullen vergeleken worden met een controle populatie of het gemiddelde van de Nederlandse populatie. Indien de data normaal verdeeld is zal een Student's t-test worden gebruikt voor de statistische analyse. Indien de data niet normaal verdeeld is zal een Mann-Whitney-U test worden gebruikt. Het beloop van de groei in de brace zal worden geanalyseerd met behulp van general linear model repeated measures.

10. ETHISCHE OVERWEGINGEN

De studie zal worden uitgevoerd in overeenstemming met de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Indien de studie niet WMO-plichtig is, zullen we ons houden aan Code Goed Gedrag. Deze studie zal worden uitgevoerd volgens de principes uit de Verklaring van Helsinki 2013. Het betreft een retrospectief status onderzoek en derhalve zijn er geen risico's voor patiënten aan deze studie verbonden. Data zullen anoniem worden genoteerd. Patiënten zal niet worden gevraagd voor informed consent.

11. ADMINISTRATIEVE ASPECTEN, MONITORING EN PUBLICATIE

11.1 Verwerking en opslag van data en documenten

De studie wordt uitgevoerd volgens de WGBO met in acht neming van de Wet bescherming persoonsgegevens. Alle gegevens worden gekoppeld aan een onderzoeksnummer en kunnen niet herleid worden tot de patiënt. De data analyse zal geblindeerd gebeuren. De data zal digitaal worden opgeslagen op een beveiligde server in het OLVG.

11.2 Rapportage aan het einde van de studie

Indien de studie niet WMO-plichtig is zal een verklaring van geen bezwaar worden aangevraagd door het protocol te laten toetsen door de locale METC van het OLVG. De onderzoekers zullen binnen 1 jaar na het onderzoek een verslag van de studie sturen met de resultaten van de studie inclusief publicaties of abstracts van het onderzoek aan de locale METC overhandigen.

11.3 Publicatie van de onderzoeksresultaten

De deelnemende onderzoekers worden alleen medeauteur indien ze voldoen aan de eisen zoals deze zijn geschreven in de richtlijn van de International Committee of Medical Journal Editors.

12. GESTRUKTUREERDE RISICO ANALYSE

Niet van toepassing, dit is een retrospectieve studie.

13. REFERENCES

1. Dede O, Demirkiran G, Yazici M. 2014 Update on the 'growing spine surgery' for young children with scoliosis. *Curr Opin Pediatr*. 2014 Feb;26(1):57-63
2. Altaf F, Gibson A, Dannawi Z, Noordeen H. Adolescent idiopathic scoliosis. *BMJ* 2013;346:f2508.
3. Karol LA. Early definitive spinal fusion in young children: what we have learned. *Clin Orthop Relat Res* 2011; 469:1323–1329.
4. Skaggs DL, Akbarnia BA, Flynn JM, et al. A classification of growth friendly spine implants. *J Pediatr Orthop* 2013; [Epub ahead of print].
5. Olgun ZD, Ahmadiadli H, Alanay A, Yazici M. Vertebral body growth during growing rod instrumentation: growth preservation or stimulation? *J Pediatr Orthop* 2012; 32:184–189.
6. Bess S, Akbarnia BA, Thompson GH, et al. Complications of growing-rod treatment for early-onset scoliosis: analysis of one hundred and forty patients. *J Bone Joint Surg Am* 2010; 92:2533–2543.
7. Motoyama EK, Yang CI, Deeney VF. Thoracic malformation with early-onset scoliosis: effect of serial VEPTR expansion thoracoplasty on lung growth and function in children. *Paediatr Respir Rev* 2009; 10:12–17.
8. Baulesh DM, Huh J, Judkins T, Garg S, Miller NH, Erickson MA. The role of serial casting in early-onset scoliosis (EOS). *J Pediatr Orthop*. 2012 Oct-Nov;32(7):658-63
9. Yang S, Andras LM, Redding GJ, Skaggs DL. Early-Onset Scoliosis: A Review of History, Current Treatment, and Future Directions. *Pediatrics*. 2016 Jan;137(1):1-12.