

The additional effect of SW 112 (wound irrigation solution) combined with regular wound treatment on the bacterial load of chronic foot ulcers: a pilot randomized controlled trial

Published: 07-03-2016

Last updated: 20-04-2024

Het wetenschappelijk onderzoek naar de meerwaarde van SW 112 op bacteriën/biofilm bij de behandeling van chronische voetulcera staat nog in haar kinderschoenen. Daarom is het doel van het onderhavige onderzoek om meer inzicht te krijgen in de...

Ethical review	Approved WMO
Status	Will not start
Health condition type	Skin vascular abnormalities
Study type	Interventional

Summary

ID

NL-OMON42583

Source

ToetsingOnline

Brief title

SW112

Condition

- Skin vascular abnormalities

Synonym

chronic wounds: chronic ulcers

Research involving

Human

Sponsors and support

Primary sponsor: Isala Klinieken

Source(s) of monetary or material Support: Isala Klinieken

Intervention

Keyword: Bacterial load, biofilm, diabetic foot, wound treatment

Outcome measures

Primary outcome

Primary study parameters:

Does SW 112 (wound irrigation/rinsing solution) reduces the bacterial load in (chronic) infected foot ulcers of diabetic patients when is it added to the regular wound treatment of the diabetic patients?

Secondary outcome

Secondary study parameters

1. Does SW 112 (wound irrigation/rinsing solution) when is it added to the regular wound treatment of the diabetic patients induces a change in specification of the wound?
2. Do the patients experience pain sensation when the product SW 112 (pH= 8) is added to the regular wound treatment?

Study description

Background summary

Het aantal diabetes patiënten is in Nederland de laatste jaren enorm gegroeid. Werd het aantal patiënten in 2007 geschat op 740.000, in 2011 was dit aantal gestegen naar 893.000 diabetes patiënten in Nederland [www.nationaalkompas.nl].

Uit eerdere studies bleek dat minimaal 3% (27.000) van de totale populatie een voetulcus ontwikkelt (CBO-richtlijn diabetische voet, 2007). Er zijn zelfs studies die suggereren dat het risico op voetlesies oploopt naar 12-25% (Singh et al. 2005; Abbott et al. 2005). Deze ulcera hebben vaak een slechte genezingstendens en zijn de grootste risicofactor voor een boven- cq onderbeenamputatie in de Westerse wereld (Ragnarson Tennvall & Apelqvist, 2004; Pecoraro et al. 1990; Margolis et al. 2005). Indien er genezing optreedt duurt deze meestal twee tot vijf maanden met een zeer intensieve behandeling, vaak gepaard gaand met ziekenhuisopnamen en resulterend in verlies van mobiliteit en kwaliteit van leven. Daarnaast wordt bij 15% (4.050) een amputatie van (een deel van) het been verricht (CBO-richtlijn diabetische voet, 2007).

De directe kosten van de behandeling zijn hoog. In een Zweedse analyse waren deze kosten ongeveer 17.000 euro voor een ulcus welke zonder amputatie geneest en waren de kosten gerelateerd aan een amputatie ongeveer 32.000 euro (Ragnarson Tennvall & Apelqvist, 2004). Effectieve wondbehandeling van voetulcera, ten einde amputaties te voorkomen, is in medisch en sociaaleconomisch opzicht daarom zeer belangrijk.

Deze moeilijk te genezen voetulcera ontstaan door multiple factoren: neuropathie, arteriopathie en verminderde beweeglijkheid in de gewrichten. Secundaire infecties is een verergerende factor. Een trauma ligt vaak ten grondslag aan deze lesies. Op basis van de verschillende pathogenese zijn drie soorten ulcera te onderscheiden: neuropathische, neuro-ischemische en ischemische ulcera (Cavanagh et al. 2005; Edmonds, 1999) met percentages van respectievelijk 55%, 34% en 10% (International Consensus, 2011).

Voetlesies bij diabetici beginnen vaak ongecompliceerd, maar infectie kan de weke delen aantasten en zelfs het bot, met als gevolg een hoger risico op amputatie (Lepäntalo et al. 2000). Deze infecties kunnen niet alleen het been bedreigen, maar ook zelfs het leven van de patiënt (Caputo et al. 1994).

Naast drukvermindering, oedeembestrijding en revascularisatie is bestrijding van infecties één van de pijlers van de behandeling van diabetische voetulcera met minder kans op amputaties.

Eén van de speerpunten van de maatschap chirurgie in Isala is de behandeling van complexe wonden. Jaarlijks komen hier ongeveer 600 nieuwe diabetespatiënten met (chronische) voetulcera. Naast bovengenoemde maatregelen (off-loading, oedeem-behandeling en eventuele revascularisatie) neemt de behandeling van infecties een voorname plaats in onze behandelstrategie. De beste behandeling hiervan is een debridement met eventueel aanvullend antibiotica. Er is daarom binnen de *wondbehandeling* een sterke behoefte aan nieuwe therapievormen die de effectiviteit van de bestaande behandeling kunnen versterken.

Aangenomen wordt dat de aanwezigheid van een biofilm welke in de wond door de bacteriën gevormd wordt, mede een mogelijke oorzaak kan zijn, waarom de wonden van bovengenoemde patiënten moeilijk te behandelen zijn en zo slecht genezen.

Een biofilm is een laag micro-organismen omgeven door zelfgeproduceerd slijm vastgehecht aan een oppervlak. Deze slijmlaag wordt ook ECM (Extracellulaire matrix) of Glycocalyx genoemd. ECM kan tot 90% van de biomassa van een biofilm omvatten, de rest zijn bacteriën. Daar de ECM veel water bevat, is een met biofilm bedekte ondergrond gelatineus en slipperig. Er zijn duidelijke

aanwijzingen dat de vorming van deze zogenaamde biofilm, mogelijk als doel heeft om een beschermd en optimaal leefmilieu (nutriënten, pH etcetera) voor de bacteriën te vormen.

Biofilms komen overal voor in de natuur. Tandplak is daar een voorbeeld van, en veel onderzoek vindt plaats naar de klinische effecten van het verminderen van biofilm in de tandverzorgingsindustrie. Ook chronische *natte* wonden zijn vaak geïnfecteerd met bacteriën ingebed in een biofilm massa (Davis et al. 2008; Bjarnsholt et al. 2008; Vyas & Wong, 2015). De bacteriën die in een biofilm (substraat gebonden) leven kunnen totaal andere eigenschappen krijgen dan de vrij levende micro-organismen (An & Parsek, 2007; Hall-Stoodley et al. 2004; Karatan & Watnick, 2009).

In de geneeskunde kunnen biofilms moeilijk bestrijdbare besmettingen veroorzaken; in katheters, maar ook in de luchtpijp van mucoviscidose-patiënten. Bacteriën in biofilms zijn beter bestand tegen toxische stoffen zoals antibiotica en detergents (Stewart & Costerton, 2001). Het is mogelijk dat dit veroorzaakt wordt doordat deze producten moeilijk kunnen doordringen in deze slijm laag.

Op basis van bovenstaande is het aannemelijk dat het effectief kunnen openen/verwijderen van een biofilm ook in chronische wonden een positief effect kan hebben op reguliere wond behandeling. Meerdere instellingen zijn dan ook gericht op het ontwikkelen van innovaties om een methode / middel te vinden om biofilms af te kunnen breken of te kunnen openen.

Een dergelijke innovatie dient zich nu aan in de vorm van SW 112. Het basis principe van dit middel heeft zijn oorsprong in een product dat toegepast wordt voor schoonmaak doeleinden van o.a. *hot tubs* en zwembaden, waarbij de biofilm die aan de wanden van dit soort baden wordt gevormd, opgebroken of doorlaatbaar wordt, waardoor de reguliere detergentia effectiever werken. En er zijn verschillende voorbeelden (not reported case reports) en vermeldingen gedaan van personen waarvan de open wonden sneller heelden, nadat ze in een hot tube hadden gezeten welke bewerkt was met Aquafinesse®. Aquafinesse® is het middel dat voor hot tub en zwembad behandeling wordt gebruikt en dat is een vergelijkbare niet steriele variant van het product welke nu in deze klinische trial getest wordt (SW112).

Uit recente initiële in-vitro studies blijkt dat SW 112 een unieke invloed heeft op de biofilm. Het product blijkt de biofilm op een fysische manier te openen en los te maken van het substraat waardoor bacteriën uit de beschermde omgeving vrijkomen en het effect van antibiotica op deze bacteriën in de wond verbeterd kan worden. De bovengenoemde in vitro biofilm studies zijn in triplo, uitgevoerd bij de Universiteit van Antwerpen en lieten een duidelijke dose response effect zien op biofilm ontwikkeling van met name de *S. aureus*. De concentratie van 50%, 25% SW 112 lieten nog een volledige reductie in biofilm ontwikkeling zien, terwijl de 10% oplossing ongeveer een 50% reductie in biofilm vorming liet zien (Zie bijlage 1).

Vervolgens zijn er in vitro studies uitgevoerd om te bepalen of het product SW 112 geen nadelig effect heeft op fibroblast ontwikkeling en groei. Aangezien fibroblasten voor wond heling moeten zorgen, moeten deze cellen niet aangetast worden bij klinische behandeling. Bij het bedrijf Toxys in Leiden is het

product getest in zowel de primaire als geïmmortaliseerde humane fibroblast celkweeken. De resultaten tonen aan dat bij 3 van de 4 celkweeken, de *cell viability* 100% blijft na 24 uur en 48 uur kweek bij concentraties tot aan 100% SW 112. Alleen bij 1 kweek (geïmmortaliseerde long fibroblast) blijkt bij een concentratie van 70% en hoger doses effect zichtbaar te zijn ten aanzien van viability. Hieruit wordt geconcludeerd dat SW 112 bij de geselecteerde concentratie (50%), een duidelijk effect heeft op het openen van de biofilm, en dat het bij deze concentratie geen toxisch effect heeft op de celgroei van de fibroblasten (bijlage 2). Om bovenstaande redenen heeft dit middel de potentie een groot positief effect te hebben voor de behandeling van voetulcera. Het product SW 112 is een medisch hulpmiddel en zal gaan voldoen aan de eisen van de Medical Device Directive (MDD 93/42/EEC; 1993). De eigenschappen waarom het product geclassificeerd zal worden als medisch hulpmiddel zijn: 1) het is een wondspoelmiddel welke als primaire werking debridement in de wond veroorzaakt. Een wondspoelmiddel welke al geregistreerd is als medisch hulpmiddel is bijvoorbeeld Prontosan® van de firma BBraun; Prontosan als wondspoelmiddel bevat wel antibacteriële middelen en doodt de bacteriën (klasse III op basis van regel 13). Echter Prontosan heeft geen effect op het openen van biofilm zoals SW 112 wel specifiek heeft. Beide producten hebben dan ook naast de functie als wondspoelmiddel totaal verschillende mode of actions. 2) Vanwege de unieke chemische samenstelling wordt het effect van openen van de biofilm veroorzaakt door een *negatieve lading effect*. Het openen van de biofilm wordt dan ook niet veroorzaakt via een farmacologische/metabole of immunologische werkingsmechanisme maar via een fysische werking. De fysische werking van het product SW 112, wordt veroorzaakt door de chemische samenstelling, welke een sterk negatieve lading als belangrijkste eigenschap heeft. Door de *anionic* werking op de ECM komt deze los te liggen van het substraat. Bacteriën in de ECM hebben een positief geladen celwand (Mera and Beveridge, 1993). Het product SW 112 leidt dus tot ladingverschillen waardoor de loslating en het openen van de biofilm wordt veroorzaakt. Bovendien heeft het product geen antibacteriële werking, aangezien het de bacteriën niet doodt, het opent enkel de biofilm door de ladingverschillen, waardoor de bacteriën en de beschermde slijm laag los komen. Hierdoor kunnen de bacteriën gevoeliger zijn voor reguliere (antibiotica) behandeling.

De classificatie van het product zal op basis van bovenstaande zijn: Klasse IIB, volgens regel 4 van de MDD (artikel 9, Annex IX). Regel 4 geeft aan: *In contact with injured skin (mechanical barrier- absorb exudates); and intended for wounds which breach dermis and heal only by secondary intent = class IIB. (Meddev 2.4/1. 2010)*,

Het wetenschappelijk onderzoek naar de meerwaarde van SW 112 bij de behandeling van chronische voetulcera staat nog in haar kinderschoenen. Daarom is het doel van het onderhavige onderzoek om meer inzicht te krijgen in de mogelijk gunstige effecten van dit middel, in combinatie met de reguliere behandeling op het herstel van chronisch geïnfecteerde voetwonden bij diabetes mellitus patiënten. Het aantonen van een gunstige werking van SW 112 in combinatie met de reguliere behandeling op (chronische) voetulcera, kan een vliegwieleffect veroorzaken bij het bestrijden van bacteriën binnen de gezondheidszorg in het

algemeen.

Study objective

Het wetenschappelijk onderzoek naar de meerwaarde van SW 112 op bacteriën/biofilm bij de behandeling van chronische voetulcera staat nog in haar kinderschoenen. Daarom is het doel van het onderhavige onderzoek om meer inzicht te krijgen in de mogelijk gunstige effecten van dit middel, in combinatie met de reguliere behandeling op het herstel van chronisch geïnfecteerde voetwonden bij diabetes mellitus patiënten. Het aantonen van een gunstige werking van SW 112 in combinatie met de reguliere behandeling op (chronische) voetulcera, kan een vliegwieleffect veroorzaken bij het bestrijden van bacteriën binnen de gezondheidszorg in het algemeen

Study design

Onderzoeksdesign: pilot randomised controlled trial

Omdat de effecten van SW 112 op bacteriën/biofilm in chronische voetulcera onbekend zijn, is er in deze studie gekozen voor een pilot randomised controlled trial.

In figuur 1 wordt het onderzoek schematisch weergegeven.

Reguliere behandeling (Controle behandeling A):

De reguliere behandeling bestaat één of een combinatie van de volgende behandel-componenten: 1. Off loading; 2. Oedeembestrijding (TED/TEK/ACT zwachtelen); 3. Revascularisatie (open/endo); 4. Infectie bestrijding (debridement/antibiotica); 5. Lokale wondzorg (debridement / kerlix / etc.). Daarnaast wordt één keer per dag een steriel gaasje gedept en doordrenkt in steriel fysiologisch zout en vervolgens 10 minuten op de wond gehouden.

Experimentele behandeling (Experimentele behandeling B):

De experimentele behandeling bestaat uit één of een combinatie van bovenstaande behandelcomponenten. In plaats van steriel fysiologisch zout wordt één keer per dag een steriel gaasje gedept en doordrenkt in steriel SW 112 en vervolgens 10 minuten op de wond gehouden.

Beide behandelingen worden gedurende 14 dagen aangeboden. Patiënten komen één keer per week op de wondpoli in Isala (de eerste en de tweede controle behandelingen (na 7 en 14 dagen). Tijdens dit bezoek worden schraapsels en wondfoto*s gemaakt en wordt de classificatie van de wond volgens de Texas classificatie bepaald. Ten slotte beantwoordt de patiënt een vraag over de ervaren pijn gedurende de behandeling (VAS). Een wondverpleegkundige zal, net als gebruikelijk, de overige dagen de patiënten thuis behandeling (zogenaamde 2e lijns wondzorg).

Intervention

The patients received the regular wound treatment procedures at the policlinic and during home treatment.

Additionally in order to test this new device the product will be applied every day 10 minutes during the daily wound treatment executed by a professional nurse. After debridement a sterile gaze soaked in the product solution will be placed on the wound during 10 minutes. This treatment will be repeated every day for a period of 15 days in total.

Study burden and risks

Bürden

LOW: only 10 minutes of additional treatment compared to the regular wound treatment process

Risk:

Liquefaction by wetting the wound to much. Possible risk of additional infection

See risk analysis according to ISO 14971: Doc: risico analyse SW 112 versie

1.0: getekend: 06-juli-2015

Contacts

Public

Isala Klinieken

Dokter van Heesweg 2

Zwolle 8025 AB

NL

Scientific

Isala Klinieken

Dokter van Heesweg 2

Zwolle 8025 AB

NL

Trial sites

Listed location countries

Netherlands

Eligibility criteria

Age

Adults (18-64 years)

Elderly (65 years and older)

Inclusion criteria

- New (diabetic) patients with neuroischemic and neuropathic foot ulcers
- it should be a so-called "wet" wound
- Only 1 (new) wound per patient is included in the treatment: in case of several wounds the most severe will be selected for treatment.

Exclusion criteria

Age < 18 years

Study design

Design

Study type:	Interventional
Intervention model:	Parallel
Allocation:	Randomized controlled trial
Masking:	Double blinded (masking used)
Control:	Active
Primary purpose:	Treatment

Recruitment

NL	
Recruitment status:	Will not start
Enrollment:	0

Type: Actual

Medical products/devices used

Generic name: Wound irrigation solution: SW 112

Registration: No

Ethics review

Approved WMO

Date: 07-03-2016

Application type: First submission

Review commission: METC Isala Klinieken (Zwolle)

Study registrations

Followed up by the following (possibly more current) registration

No registrations found.

Other (possibly less up-to-date) registrations in this register

No registrations found.

In other registers

Register	ID
CCMO	NL54230.075.15