

Poliklinische behandeling van been/voet ulcera met autologe gekweekte huidsubstituten of donordermis.

Gepubliceerd: 21-11-2011 Laatste bijgewerkt: 19-03-2025

Onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van Tiscover in vergelijking met AS210 (acellulaire dermale donordermis, waar Tiscover op gekweekt wordt) voor de behandeling van chronische, therapie resistente been/voetulcera ((arterio-) veneus) in...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON40033

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Tiscover of AS210 bij chronische been/voet ulcera

Aandoening

- Overige aandoening
- Vasculaire huidafwijkingen

Synoniemen aandoening

langdurig bestaande been/voet wonden; therapie resistente ulcera crures

Aandoening

been en voet ulcera door (arterio)-veneuze insufficiëntie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Agentschap NL; Internationaal Innoveren en Samenwerken subsidie; ZONmw, A-SKIN Nederland BV, Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: (gekweekte) huid, Autoloog, Chronische wonden, open been

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Veiligheid

De veiligheid van het 2de generatie autologe huid substituuT Tiscover voor de behandeling van chronische, moeilijk te genezen, therapie resistente (arterio-) veneuze beenwonden in een poliklinische setting wordt gemeten d.m.v. type en aantal adverse events.

2. Effectiviteit; vastgesteld middels:

- Tijd tot genezing: Aantal en percentage van gesloten wonden en tijdstip (week) van wondsluiting met toepassing van Tiscover, in vergelijking met AS210, binnen de onderzoeksperiode van 26 weken.
- Wondgrootte reductie: Het percentage van verkleining van het wondgebied met toepassing van Tiscover, in vergelijking met AS210, binnen de onderzoeksperiode van 26 weken op meetmoment week 12 en week 26.

Secundaire uitkomstmaten

1. Terugkeren van ulceratie:

aantal en percentage van recidiverende wonden na 3 en 6 maanden.

2. Kwaliteit van de genezen huid:

genezen wonden zullen worden beoordeeld met betrekking tot littekenvorming.

3. Kwaliteit van leven:

Kwaliteit van leven bij aanvang, na sluiten van de wond en bij 3 en 6

maanden follow-up. Kwaliteit van leven zal worden beoordeeld met behulp van:

1) SF36; de kwaliteit van leven score

2) Vas scale: *pain numeric rating scale*; ervaren pijnscore.

3) Take rate of individual Tiscover and AS210 patches.

Number and percentage of Tiscover or AS210 patches present on the wound after

weekly wound care at weeks 2 - 26

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronische wonden (veneuze-, arterio-veneuze en diabetische voet-ulcera) vormen een groot probleem in onze samenleving (Grey et al.. 2006; Vileikyte 2001).

Deze ulcera treden met hoge incidentie op en zijn langdurig aanwezig.

Prevalentiecijfers in de algemene bevolking variëren tussen de 1 en 5%,

toenemend met leeftijd (Ryan et. al. 1993; Baker et. al. 1991). Hierdoor zijn deze ulcera, ondanks therapie, een grote financiële last voor de samenleving (Matricali et al.. 2006; Mekkes, et al.. 2003) en ook een grote persoonlijke

last voor de patiënten (Phillips et al. . 1994; Vileikyte 2001). Kenmerken van

chronische ulcera zijn onder meer een verlies van de huid of onderliggend weefsel en resistentie tegen conventionele behandeling. Wondgenezing stagneert

met als gevolg dat een ulcus voor langere perioden open blijft (> 12 weken - 50

jaar recidiverend). In westerse samenlevingen wordt ongeveer 1% van het totale gezondheidszorgbudget besteed aan wondverzorging. De meeste ulcera bevinden zich tussen enkel en knie en worden veroorzaakt door veneuze insufficiëntie (45-60%), arteriële insufficiëntie (10-20%), diabetes mellitus (15-25%) of

combinaties van dezen (10-15%).

Standaard therapieën voor de behandeling van ulcera worden beschreven door het

CBO (Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg) in samenwerking met top medische specialisten uit het werkveld, bijv. richtlijn ulcus cruris. De Nederlandse richtlijnen zijn in overeenstemming met Europese en Amerikaanse richtlijnen. In de richtlijnen m.b.t. (chronische wonden) staat het reinigen van de wond, verkrijgen van optimale (vochtige) wondcondities en adequate compressietherapie vereist (ulcus cruris) centraal. Meer geavanceerde wondverzorgingstherapieën die zelden beschikbaar zijn en een beperkte effectiviteit hebben, vereisen vaak ziekenhuisopname en / of chirurgische interventie. Deze meer invasieve behandelingen omvatten huidtransplantatie van volledige of gedeeltelijke dikte (Punch biopten, split skin graft) en negatieve druktherapie (VAC®).

Tot nu toe resulteren de meer geavanceerde behandelingen bij therapie resistente ulcera (zoals hierboven vermeld) niet in hogere slagingspercentages. Om deze redenen worden nieuwe geavanceerde therapieën, zoals de toepassing van levende huidsubstituten, ontwikkeld. Het voordeel van levende huidsubstituten t.o.v. acellulaire wondverbanden is inmiddels algemeen aanvaard: ze bieden een onmiddellijke bedekking, maar vooral scheiden zij voortdurend een cocktail van cytokines, chemokines en groeifactoren uit. Deze factoren verbeteren de wondgenezing door het stimuleren van de angiogenese, granulatieweefsel vorming en epithelialisatie.

Wij hebben een gekweekte autologe huid voor therapie resistente ulcera ontwikkeld. Dit autologe huidsubstituut bestaat uit een acellulaire dermale donordermis met zowel gekweekte autologe fibroblasten als keratinocyten die samen een epidermale en dermale laag vormen, die correspondeert met normale histologie van een gezonde huid.

Het voordeel van autologe celpreparaten is dat ze niet worden afgestoten, en eveneens als normale huid uit twee huidlagen bestaat. Belangrijk bijkomend voordeel van een autologe gekweekte huid boven een autograft is dat er minder donorhuid nodig is.

Sinds 2004 is onze eerste generatie gekweekte huid, Tiscover I, toegepast bij ruim 100 patienten met chronische wonden in de klinische en poliklinische (multi-center) setting.

EU-verordening schrijft voor dat huidtransplantatie met autologe gekweekte cellen moeten voldoen aan het DG SANCO "Tissue directives" die de kwaliteit en de veiligheid van weefsel producten regelt.

Met ingang van 1 januari 2009 is de EU-regelgeving met betrekking tot het vrije handelsverkeer tussen de lidstaten van kracht is d.m. v wijziging van de farmaceutische richtlijn 2001/83/EU met betrekking tot geneesmiddelen voor *ATMP regulation*.

Om te voldoen aan de nieuwe nationale en Europese wetgeving (ten aanzien van GMP, GCP, etikettering, verpakking) is besloten Tiscover I aan te passen volgens een change control procedure. De kweekingrediënten die niet in overeenstemming waren met de wetgeving zijn weggelaten of vervangen door

klinische kwaliteit of GMP producten. Dit heeft geresulteerd in een aangepast, tweede generatie gekweekte autologe huid product te weten: Tiscover II, hier genoemd Tiscover.

Doel van het onderzoek

Onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van Tiscover in vergelijking met AS210 (acellulaire dermale donordermis, waar Tiscover op gekweekt wordt) voor de behandeling van chronische, therapie resistente been/voetulcera ((arterio-) veneus) in een poliklinische setting.

Onderzoeksopzet

Een prospectieve, *multi center*, open gerandomiseerde fase II studie waarbij patiënten met chronische, therapieresistente been/voet ulcera((arterio-) veneus) poliklinisch worden behandeld met autologe gekweekte menselijke huid, Tiscover, of AS210 (acellulaire donor dermis waar Tiscover op gekweekt wordt).

Tiscover is opgebouwd uit fibroblasten en keratinocyten welke uit kleine huidbiopsieën (diameter van 3 mm) worden opgekweekt. Biopten worden afgenomen van normale huid (bovenbeen of buik), zoals in het onderzoeks protocol is beschreven door Gibbs et al in 2006. De keratinocyten en fibroblasten worden geïsoleerd uit de huid biopsieën en geplaatst in de donor huid (AS210). De autologe huidcellen en AS210 worden gezamenlijk gekweekt gedurende ongeveer 3 weken. Hierna is de gekweekte autologe huid (Tiscover) gereed voor toepassing. Er zullen voldoende huidbiopten worden afgenomen om Tiscover te kunnen kweken voor een wondoppervlakte van 125%.

Het protocol voor de behandeling van chronische wonden met Tiscover of AS210 bestaat uit een procedure met 2 opeenvolgende applicaties.

Week 0: aanbrengen Tiscover of AS210 op ongeveer ten minste 25 % van het ulcus oppervlak, bedekking met Flammazine crème en vastzetten met vaselinegazen, niet hechten of lijmen.

Week 1: verwijderen van de applicatie van week 0, vervolgens aanbrengen van nieuwe Tiscover of AS210 over gehele ulcus.

Applicatiewijze identiek aan week 0, echter deze applicatie wordt niet na 1 week verwijderd.

Na aanbrengen van Tiscover of AS210 (beide stappen) wordt deze bedekt en op zijn plaats gehouden met wondgazen en verbanden. Elke patiënt wordt na de eerste verbandwissel, die na ongeveer 5 dagen plaatsvindt, wekelijks gezien voor wondverzorging en verbandwissel tot sluiting van de wond of gedurende de onderzoeksperiode van 26 weken.

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor de deelnemende patiënten is minimaal (S. Gibbs et. al, 2006). Het studieprotocol bestaat uit standaard wondzorg, die wordt aangevuld met de applicatie van het autologe gekweekte huidsubstituut (Tiscover I) of AS210. Patiënten krijgen ambulante standaard wondzorg tijdens hun wekelijkse polikliniek bezoek. De evaluatie van de wonden en de verbandwisselingen zal ongeveer 30 minuten duren in plaats van de gebruikelijke 12 minuten. Eerdere ervaringen met de case studies en de multicenter studie met Tiscover I (eerste generatie autologe huidsubstituut), lieten zien dat de belasting voor de patiënt minimaal is. Patiënten ervaren enig ongemak tijdens het nemen van de biopten, wat gebeurt onder plaatselijke verdoving, en het afnemen van bloed. Een mogelijk risico is intolerantie of een allergische reactie op Tiscover of AS210.

Tot nu toe zijn meer dan 100 patiënten behandeld met Tiscover I (eerste generatie) in pilot-studies, case studies, alsook in een multicenter studie, zonder behandeling gerelateerde bijwerkingen. Meer dan 10 ziekenhuizen en poliklinieken hebben deelgenomen, eveneens zonder rapportage van ernstige behandelingsgerelateerde bijwerkingen.

Vergeleken met de kweek procedure voor Tiscover I, is bij versie II van Tiscover een groot aantal ingrediënten van het kweekmedium weggelaten dan wel vervangen volgens een gevalideerd Change Control proces. Dit heeft de minimale risico's tot bijwerkingen verder verlaagd. Deze gevalideerde gecontroleerde wijzigingen hebben geresulteerd in een tweede generatie autologe huidsubstituut (Tiscover), die nu voldoet aan de huidige EU-wetgeving (sinds 1 januari 2009) voor ATMP's.

We verwachten dat de tweede generatie Tiscover het wondbed van het inerte ulcus zal activeren, wat resulteert in afname van de omvang van het ulcus en sluiting van de wond. Dit zal leiden tot een nieuwe ambulante behandeling voor moeilijk te genezen been- en voet ulcera.

Contactpersonen

Publiek

A-SKIN Nederland BV

de boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
NL

Wetenschappelijk

A-SKIN Nederland BV

de boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
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)

Aanwezigheid van bewezen veneus of arterio-veneus ulcus.

Patiënten ouder dan 18 jaar

Ulcus duur van meer dan 12 weken en minder dan 15 jaar opeenvolgend

<30% reductie van de omvang van het ulcus in 4 weken voorafgaand aan inclusie

Ulcus is tussen de 1-40 cm²

Enkel arm index * 0,6 en * 1.3

Ulcus diepte <1 cm

Mobiel, ten minste in staat om te lopen met rollator, en in staat om terug te keren voor de vereiste behandelingen en onderzoek evaluaties

Wilsbekwaam. Zelf in staat om informed consent te tekenen

In staat om te begrijpen en te voldoen aan de vereisten van het studie protocol

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Ulcus duur <12 weken

Ernstige co-morbiditeit met een levensverwachting <1 jaar

Het gebruik van orale corticosteroiden en / of cytostatica >20 mg/per dag

Allergie voor Gentamycin (die wordt gebruikt in het weefsel media) of de gebruikte lokale wondbehandeling

Ernstige infectie van ulcus, cellulitis en / of osteomyelitis

Verwachte non compliance t.a.v. compressietherapie, protocol of geen informed consent
Ernstige ondervoeding, drugsgebruik en / of alcohol misbruik (meer dan 3 eenheden per dag voor mannen respectievelijk meer dan 2 eenheden per dag voor vrouwen)
Slecht ingestelde diabetes mellitus, HbA1c > 12% (108 mmol/mol)
Anemie met Hb <6 mmol / l

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-08-2012
Aantal proefpersonen:	49
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen autoloog

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den

Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-01-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-06-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-11-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-12-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-10-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-11-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-02-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-05-2014

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 23091

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2010-021797-10-NL
ISRCTN	ISRCTN86386707
CCMO	NL32502.000.11
OMON	NL-OMON23091