

single arm, open label, multi centrum onderzoek naar de veiligheid en doeltreffendheid van de Dura Sealant Patch in het verminderen van hersenvocht lekkage na een geplande hersenoperatie.

Gepubliceerd: 16-08-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het doel van de studie is de veiligheid en prestaties klinisch te beoordelen van de Dura Sealant Patch in het reduceren van intra- en post-operatieve CSF lekkage bij patiënten die een geplande neurochirurgische operatie met een sluiting van de dura...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Zenuwstelsel, schedel en wervelkolom therapeutische verrichtingen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48601

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ENCASE

Aandoening

- Zenuwstelsel, schedel en wervelkolom therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

CSF lekkage, hersenvocht

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Polyganics BV, Groningen

Overige ondersteuning: Polyganics BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: hersenvlies, lekkage, sealant

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is een gecombineerd eindpunt van elk neurochirurgische event gedefinieerd als:

Veiligheid

1. Voorkomen van wondinfectie bevestigd door verhoging van CRP en positieve wondkweek tot aan de 30 dagen nacontrole.

Prestaties

2. Voorkomen van intra-operatieve CSF lekkage na plaatsen van de patch bij 15 cmH₂O Positive End Expiratory Pressure (PEEP);

3. Voorkomen van percutane CSF lekkage bevestigd bij beta-2 transferine test tot aan de 30 dagen nacontrole.

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheid

* Voorkomen van medisch hulpmiddel gerelateerde bijwerkingen gedurende de studie tot aan de 90 dagen nacontrole.

* Voorkomen van medisch hulpmiddel gerelateerde bijwerkingen gedurende de studie tot aan de 360 dagen nacontrole.

* Voorkomen van wondinfectie bevestigd door verhoging van CRP en positieve wondkweek tot aan de 90 dagen nacontrole.

Prestaties

* Voorkomen van percutane CSF lekkage bevestigd bij beta-2 transferine test tot aan de 90 dagen nacontrole.

* Voorkomen van pseudomeningocele waarbij een punctie, externe lumbale drain of chirurgische evacuatie nodig als, alszijnde beoordeeld door de behandelde arts.

* Voorkomen van pseudomeningocele > 20 cc bevestigd met MRI.

* Dikte meting van hersenvlies en Dura Sealant Patch (gezamenlijk) in mm met MRI.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De dura mater is het dichte leerachtige membraan dat de hersenen en het ruggenmerg bedekt en beschermt. Het bestaat uit collageen verbindingsweefsel wat vele parallel liggende collageen vezels, fibroblasten en elastische vezels bevat. Er zijn meerdere oorzaken waardoor de dura geopend kan worden. Openen van de dura wordt in 30% van de neurochirurgische ingrepen bewust gedaan, zowel intracraniaal als spinaal. Het gebeurt ook soms ongewild gedurende spinale ingrepen. Ook trauma aan het hoofd of het ruggenmerg kan de dura mater beschadigen.

De dura is beperkt doorbloed. Dura weefsel gedraagt zich totaal anders dan andere, beter doorbloede weefsels als spier en fascia. Gedurende een operatie kunnen de tijdelijke droge omstandigheden en warmte van de microscoop ervoor zorgen dat het membraan krimpt. Hierdoor is het vaak lastig om de dura weer dicht te hechten en vindt er suboptimale regeneratie plaats bij het herstel, of blijft regeneratie zelfs volledig achterwege na de ingreep. Met name bij ouderen is de dura mater dun en is het nagenoeg onmogelijk deze zonder beschadiging te bewerken. Indien na een ingreep de dura niet waterdicht gesloten wordt kan dit complicaties veroorzaken. In de eerste plaats kan hersenvocht opbouwen onder de huid (pseudomeningocele), wat de wondgenezing kan

hinderen en bijvoorbeeld pijnklachten kan veroorzaken. Ook kan hersenvocht door de wond heen lekken. Dit verhindert het gebruikelijke wondgenezingsproces. Beide complicaties leiden normaliter tot een extra ingreep en een langer verblijf van de patiënt in het ziekenhuis.

Hersenvocht lekkage is een van de meest voorkomende neurochirurgische complicaties en komt voor in 4-32% van chirurgische ingrepen. Bij gecompliceerde hersenstam ingrepen, intradurale ruggenmerg ingrepen en ingrepen in de posterior fossa is dit percentage nog hoger. Het risico op optreden van deze complicaties is afhankelijk van leeftijd, indicatie, locatie van de ingreep en onderliggend ziektebeeld. Meestal zijn een verlengd verblijf in het ziekenhuis, antibiotica om eventuele meningitis te behandelen, externe lumbale drainage, heroperatie of een combinatie van deze behandelingen nodig om de hersenvocht lekkage te behandelen. Hersenvocht lekkage veroorzaakt een significante verhoging van belasting van de patiënt en kosten: naar schatting zijn de kosten hiervan 10,000-15,000 USD per patiënt per lekkage. Het gebruik van dura sealants om de sluiting van de dura mater te versterken wordt verondersteld een toegevoegde waarde te hebben bij het voorkomen van hersenvocht lekkage, echter is daarvan nog weinig empirisch bewijs beschikbaar. In een systematische review van alle beschikbare data in de literatuur werden 20 artikelen geïnccludeerd. Tien daarvan waren vergelijkingsstudies (met vs. zonder dura sealant), waarvan er 3 randomized controlled trials waren. In deze 20 studies zijn in totaal 3682 cases beschreven. Het aantal hersenvocht lekkages verschilt hierbij niet significant tussen ingrepen met sealant (8.2%) en zonder sealant (8.4%) (RR 0.84 (0.50-1.42), I²= 56%). Het uitsluiten van de niet-RCT studies verandert deze conclusie niet. Meta-analyses met betrekking tot secundaire uitkomstmaten toonden geen verschil tussen incidentie van lekkage door de incisie heen (RR 0.30 (0.05-1.59), I² = 38%) en pseudomeningocele vorming (RR 1.50 (0.43-5.17), I²=0%). Infectie van de operatiewond wordt minder vaak gediagnosticeerd in de groep met sealant (1.0%) dan in de groep zonder sealant (5.6%) (RR 0.25 (0.13-0.48, I²=0%). Het sluiten van de dura mater wordt in meerdere stappen gedaan. Allereerst probeert de neurochirurg de dura rechtstreeks met continue of onderbroken hechtingen te sluiten. Dit is in 60-70% van de intracraniale ingrepen mogelijk en in bijna 95% van de spinale intradurale ingrepen (alleen niet in meningioma ingrepen waarbij de dura weggesneden wordt of bij ingrepen waar de arts opzettelijk de intradurale ruimte moet vergroten). Het waterdicht sluiten van de dura zonder adjunct is per definitie niet mogelijk gezien de aanwezigheid van de gaten die de hechtingen veroorzaken. De dura dient echter zo waterdicht mogelijk gesloten te worden. Er bestaat geen protocol dat bepaalt wanneer een adjunct gebruikt dient te worden en wanneer niet, dit is een beslissing die de opererend chirurg ter plekke maakt. Indien rechtstreeks hechten niet mogelijk is, wordt veelal een autograft (pericranium of spier) of een allograft, xenograft of synthetische vervanger van de dura soms in het defect gezet om de opening van de dura te verminderen en vervolgens verder gesloten met behulp van een sealant. Autologe weefsel grafts kunnen even goed werken als dura vervangers omdat zij geen hevige ontstekingsreactie of immunologische reactie veroorzaken. Mogelijke nadelen van het gebruik van autografts zijn echter het

moeilijk verkrijgen van waterdichte sluiting, vorming van littekenweefsel, onvoldoende verkrijgbaar graft materiaal om grote defecten te dichten, en mogelijke extra incisies die gemaakt moeten worden om de graft vrij te prepareren.

Een alternatief voor het gebruik van een autograft is het gebruik van non-autologe (allograft) dura vervangers. Verschillende xenografts zijn onderzocht voor deze doeleinden, zoals bijvoorbeeld runder- en schapen pericardium, kleine dunne darm submucosa van varkens, en verwerkte collageen matrices. Echter worden deze materialen vaak in verband gebracht met bijwerkingen zoals het oplossen van de graft, inkapseling, vreemd lichaamsreacties, littekenvorming en verklevingen.

Wanneer de kwaliteit van sluiting van de dura verbeterd wordt, kunnen complicaties van hersenvocht lekkage zoals meningitis, pseudomeningocele, verminderde wondgenezing en subgaleale vochtophoping worden verminderd. Momenteel wordt in ongeveer 25-50% van alle intradurale neurochirurgische ingrepen gebruik gemaakt van een adjunct om hersenvocht lekkage te voorkomen en de dura te laten herstellen na de ingreep. Dit is in totaal 4000-10000 ingrepen in Nederland op jaarbasis.

Polyganics heeft in samenwerking met het Brain Technology Institute (Neurosurgical Research Institute, Utrecht, The Netherlands) de Dura Sealant Patch ontwikkeld om waterdichte sluiting van de dura na craniale chirurgie te bewerkstelligen. De huidige studie zal worden uitgevoerd om de veiligheid en werking van de Dura Sealant Patch als een adjunct voor het verminderen van hersenvocht lekkage bij het sluiten van de dura in patiënten die craniale chirurgie ondergaan in kaart te brengen.

Doel van het onderzoek

Het doel van de studie is de veiligheid en prestaties klinisch te beoordelen van de Dura Sealant Patch in het reduceren van intra- en post-operatieve CSF lekkage bij patiënten die een geplande neurochirurgische operatie met een sluiting van de dura ondergaan.

Intra-operatieve CSF lekkage is gedefinieerd als:

CSF lekkage na het sluiten van het hersenvlies en voor terugplaatsen van botlap gedurende een verhoogde druk van hersenvocht.

Post-operatieve CSF lekkage is gedefinieerd als:

* Percutane CSF lekkage; lekkage van hersenvocht door de wond vanaf het moment dat de wond chirurgisch geheel gesloten is tot aan de 90 dagen nacontrole.

* Pseudomeningocele; ophoping van hersenvocht onder de huid vanaf het moment dat de wond chirurgisch geheel gesloten is tot aan de 90 dagen nacontrole.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek wordt uitgevoerd, eerste keer in patiënten, om de veiligheid en

prestaties klinisch te beoordelen van de Dura Sealant Patch in het reduceren van hersenvocht na het sluiten van de dura bij patienten die een geplande neurochirurgische operatie moeten ondergaan. Het onderzoek is een open-label, enkele arm, multi centrum studie met 360 dagen na-controle. 40 patienten zullen deelnemen in de studie in 3 verschillende studiecentra in Europa.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In dit onderzoek ontvangt elke patient 1 Dura Sealant Patch na het sluiten van het hersenvlies. Het hersenvlies wordt primair gesloten met hechtingen, waarna de Dura Sealant Patch wordt aangebracht.

Inschatting van belasting en risico

Verwachte klinische voordelen

Voor de huidige wijze van sluiten van openingen in de dura mater na craniale chirurgie is er geen standaard behandeling gedefinieerd. Zowel het gebruik van sealants als direct hechten zijn veelgebruikte methoden. De toegevoegde waarde van deze verschillende methoden wordt verondersteld, maar daar is weinig literatuur over beschikbaar. Dit wordt onderstreept door de afwezigheid van een *standard-of-care*.

Het product wat nu onderzocht wordt kleeft aan de dura mater en bewerkstelligt een waterdichte sluiting waarbij kleine gaten gedicht worden. Deze adhesie voorkomt lekkage van hersenvocht. Complicaties die in verband gebracht worden met hersenvocht lekkage, zoals meningitis, pseudomeningocele en verminderde wondgenezing, kunnen zo worden verminderd. Deze vermindering van complicaties zou het klinische voordeel kunnen zijn. Een ander voordeel zou het gebruiksgemak van het product kunnen zijn, aangezien het direct uit de verpakking zonder extra voorbereiding aangebracht kan worden.

Verwachte klinische nadelen

Gedurende pre-klinische testen (varkens) zijn er twee observaties geweest die mogelijk in verband met het product kunnen staan, deze hadden geen klinische gevolgen voor de dieren. Vooralsnog onbekende negatieve gevolgen van het product (Adverse Device Effects) zouden voor kunnen komen bij mensen.

Residuele risico's die in verband kunnen staan met het product

Ondanks dat dit een nieuw product betreft met betrekking tot veiligheid en gebruik in het bedoelde lichaamsgebied (dura mater) is er slechts een klein risico op extreem zeldzame of onbekende bijwerkingen die kunnen ontstaan door de behandeling. De individuele componenten van het product zijn reeds bekend en worden al gebruikt in andere producten op de markt. De huidige combinatie van componenten voor het gebruik van dit product is in vivo, in vitro en chemisch uitgebreid getest. Echter, er is altijd een residueel risico dat de barrière functie van het product niet voldoende zal zijn om het (her-)optreden van

hersenvocht lekkage te voorkomen. Dit residuele risico wordt voornamelijk afgedekt door een lot release van het product, wat de adhesieve kwaliteit voor een adequate hechting aan de dura mater zou moeten garanderen, en daarbij meerdere validaties zoals verpakking- en sterilisatie validatie wat een vermindering van adhesieve kwaliteit in de tijd zou moeten voorkomen.

Risico*s van deelname aan klinisch onderzoek

Risico*s van een chirurgische ingreep zijn post-operatieve complicaties en risico*s gedurende de operatie doordat deze uitgevoerd wordt onder algehele narcose. Deze risico*s zijn bijvoorbeeld infectie, inflammatie, ongemak aan het operatiegebied en neurologische complicaties veroorzaakt door de operatie (niet gerelateerd aan het product). Bij het aanbrengen van het product zijn de risico*s met name gerelateerd aan gebruik door ongetraind personeel, wat afgedekt zal worden door een producttraining die aan alle deelnemende chirurgen en algemeen personeel gegeven zal worden, een duidelijk label en een gebruiksaanwijzing, welke gegeven zullen worden vóór de start van de studie.

Mogelijke interacties met andere medicatie

Interacties van het product met andere medicatie in de mens zijn vooralsnog onbekend. Echter, in de in vivo studies werden geen interacties gerapporteerd.

Risico mitigatie

Pre-klinische studies tonen aan dat het product werkt zoals bedoeld en aan de gestelde specificaties voldoet, inclusief biologische tests. Deze biologische tests laten zien dat het product biologisch gezien veilig is om in de mens geïmplant te worden en gebruikt kan worden als bedoeld. Het klinische protocol bevat diverse maatregelen om het risico voor deelnemers te verminderen en om te garanderen dat de voordelen van deelname aan de klinische studie groter zijn dan de risico*s. Deze zijn:

- * Deelnemers aan de studie zullen frequente visites en routine opvolging krijgen om te zorgen dat enige abnormale veranderingen tijdig ontdekt worden en adequate behandeling gegeven kan worden indien nodig.
- * De studie zal gemonitord worden om te garanderen dat bijwerkingen geïdentificeerd, gedocumenteerd en geanalyseerd worden; en om te zorgen dat men zich aan het protocol en de procedures die opgesteld zijn om de veiligheid en gezondheid van de deelnemers te bewerkstelligen houdt
- * Chirurgen hebben ervaring met methoden van het sluiten van dura openingen en zullen door de sponsor getraind worden op het gebruik van de Dura Sealant Patch

Risk-benefit rationale

Gebaseerd op zowel de pre-klinische studies als de momenteel bekende risico*s van methoden voor het sluiten van openingen in de dura blijft de risico vs. voordeel ratio van de Dura Sealant Patch binnen de perken voor de bekende risico*s. Echter laten pre-klinische studies niet altijd alle bijwerkingen in mensen zien. Daarnaast kunnen complicaties, veroorzaakt door individuele reacties van deelnemers op het product, verdere ingrepen voor het sluiten van

het dura defect vereisen. Nauw in de gaten houden en opvolgen van de patiënten zoals in het protocol voorgeschreven wordt is vereist. Zoals eerder benoemd zullen ook de procedures voor training, lot release testen en meerdere validaties de risico*s voor patiënten verminderen en zorgen dat de klinische voordelen van het gebruik van de Dura Sealant Patch groter zijn dan de nadelen. Aangezien er slechts een klein risico is op veiligheidsproblemen gerelateerd aan het gebruik van dit product en het risico van post-operatieve hersenvocht lekkage verminderd kan worden met het gebruik, zijn de voordelen van afwezigheid van post-operatieve hersenvocht lekkage groter dan de algemene veiligheidsrisico*s die verband houden met een chirurgische ingreep.

Contactpersonen

Publiek

Polyganics BV, Groningen

Rozenburglaan 15A
Groningen 9727DL
NL

Wetenschappelijk

Polyganics BV, Groningen

Rozenburglaan 15A
Groningen 9727DL
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)

Preoperatief; Patienten die in staat zijn schriftelijk geïnformeerde toestemming te geven aan deelname aan het klinische onderzoek. Patienten * 18 jaar. Patienten die het vermogen hebben zich te houden aan de nacontroles of andere vereisten van het klinische onderzoek. Patienten waarbij een geplande intracraniale operatie met tenminste een incisie van 2 cm noodzakelijk is, die gesloten moet worden. Vrouwelijke patienten in de vruchtbare leeftijd moeten akkoord gaan met het gebruik van geschikte anticonceptie vanaf het tekenen van toestemmingsverklaring tot 90 dagen post-operatie. Intra-operatief; Operatiewond classificatie Klasse I/Schoon. Minimaal 5 mm ruimte rondom de durale opening.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Pre-operatief; Vrouwelijke patienten die zwanger zijn of borstvoeding geven. Patienten met een mogelijk verminderde coagulatie door medicatie of anders. Patienten met een verdenking van een infectie die een behandeling met antibiotica vereist. Patienten met enkele vorm van durale ziekte in de geplande durale opening. Patienten die een heropening van de geplande durale opening binnen 90 dagen na de operatie. Patienten die radiotherapie nodig hebben in de geplande durale opening. Patienten die bekend zijn met een allergie van 1 van de componenten van de Dura Sealant Patch. Patienten die deel hebben genomen aan een klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen of onderzoeksmedicatie 30 dagen voorafgaande aan de screening. Patienten waarbij een waterhoofd aanwezig is. Patienten met een contra-indicatie voor MRI. Intra-operatief; Patienten waarbij de verhoging van PEEP of pCO₂ mogelijk schedelijk effect veroorzaakt. Primaire sluiting van de hersenvlies met synthetische, niet-autoloog of autoloog materiaal anders dan galea. Opening van >3mm na primaire sluiting van het hersenvlies.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	10-10-2018
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Dura Sealant Patch
Registratie:	Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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

ClinicalTrials.gov
CCMO

ID

NCT03566602
NL64477.041.18

Resultaten

Einddatum onderzoek: 29-04-2020

Totaal aantal deelnemers: 31

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries