

# De behandeling van vulvaire lichen sclerosus met autoloog stromale vasculaire fractie verrijkt vetweefsel - een pilot studie.

Gepubliceerd: 15-04-2019 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Het kwantificeren van klinische en histologische verbeteringen bij patiënten met vulvaire lichen sclerosus na lipofilling met SVF verrijkt lipoaspiraats.

|                             |                                    |
|-----------------------------|------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                    |
| <b>Status</b>               | Werving nog niet gestart           |
| <b>Type aandoening</b>      | Epidermale en dermale aandoeningen |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek              |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON48736

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Injectie van aSVF verrijkt vetweefsel voor Lichen Sclerosus van de vulva

### Aandoening

- Epidermale en dermale aandoeningen
- Huid en onderhuids weefsel therapeutische verrichtingen

### Synoniemen aandoening

chronische huidaandoening, Chronische inflammatoire dermatose, lichen sclerosus

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Universitair Medisch Centrum Groningen

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Lipofilling, Littekens, Stomaal vasculaire fractie, Vulva Lichen Sclerosus

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat van deze pilot studie heeft betrekking op de effectiviteit en veiligheid van autologe injectie van SVF verrijkt lipoaspiraats voor de behandeling van therapie-resistente vulvaire lichen sclerosus.

Effectiviteit wordt bepaald door het kwantificeren van verbetering in kwaliteit van leven en seksueel functioneren 3 maanden, 6 maanden en 1 jaar na

lipofilling met SVF verrijkt lipoaspiraats. Kwaliteit van leven wordt

geëvalueerd middels de gevalideerde Dermatology Life Quality Index (DLQI)

vragenlijst en seksuele activiteit en functioneren wordt geëvalueerd middels de gevalideerde Female Sexual Function Index (FSFI).

### Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten gaan over het kwantificeren van verbetering in klinische symptomen en veranderingen in architectuur van de huid middels fysieke controle en verbetering in histopathologische parameters.

Er is geen algemeen geaccepteerde gestandaardiseerde methode beschikbaar om de ernst van lichen sclerosus te meten in de praktijk of tijdens klinische trials.

Voor deze pilot studie hebben we daarom een niet-gestandaardiseerde schaal ontwikkeld om de ernst van lichen sclerosus te meten. De schaal is gebaseerd op preliminaire uitkomsten van een internationale consensus onder experts die zich bezighouden met de ontwikkeling van een mogelijke schaal om de ernst van vulva

lichen sclerosus te bepalen. Elke parameter wordt gescoord middels een vijfpunten Investigator Global Assessment (IGA) schaal voor de ernst van de ziekte (0=geen ziekte, 1=minimale ziekte, 2=milde ziekte, 3=matige ziekte, 4=ernstige ziekte).

Klinische symptomen van lichen sclerosus bevatten parameters over het aspect van het epitheel: excoriations of ulceraties, witte laesies, hyperkeratosis, lichenificatie, verlies van elasticiteit en sclerose. Veranderingen in architectuur bevatten parameters over kaliber en elasticiteit van de vaginale introitus (vernauwing), phimosis van het preputium, labiale resorptie/fusie, fusie onder de clitoris (urethrale occlusie), verlittekening van de commissura poster(fourchette webs).

Om de observer bias te reduceren worden er gestandaardiseerde digitale foto's gemaakt preoperatief en na 3 maanden, 6 maanden en 1 jaar na de injectie van SVF verrijkte lipofilling. Deze digitale registraties worden beoordeeld door een panel van 3 onafhankelijke expert gynaecologen van het Universitair Medisch Centrum Groningen, welke geblindeerd zijn voor de controlemomenten.

Om histologische veranderingen van de huid rondom de vulva te analyseren worden er preoperatief en na injectie van SVF verrijke lipofilling bipten genomen.

Middels deze bipten wordt ook getracht het mechanisme van SVF verrijkte lipofilling therapie op vulva lichen sclerosus te analyseren. Bipten worden genomen op 3 tijdstippen op dezelfde locatie in het perivaginale gebied:

preoperatief, 3 maanden postoperatief en 1 jaar postoperatief.

Histologische parameters van lichen sclerosus worden geëvalueerd door een ervaren (gyn)patholoog met behulp van routine Hematoxyline-Eosine kleuring en een Masson's Trichrome kleuring om epidermale atrofie, hyperkeratosis, dermo-epidermale detachment, dermale inflammatie, dermale fibrosis, aanwezigheid van oedeem en aanwezigheid van grote kaliber vaten in de oppervlakkige dermis te kleuren. Aanvullend worden er immunohistochemische analyses uitgevoerd om de vascularisatie, weefselregeneratie en de influx van immuuncellen te kwantificeren.

Om het moleculaire mechanisme van regeneratie te achterhalen, wordt met behulp van een Luminex multiplex ELISA 1 bipt per patient geanalyseerd. Een Multiplex ELISA kan tot 30 cytokines van 1 bipt analyseren. In deze studie zullen we verschillende immuno-gerelateerde cytokines en regeneratieve factoren analyseren.

## **Toelichting onderzoek**

### **Achtergrond van het onderzoek**

Lichen sclerosus (LS) is een chronische huidziekte in het genitale gebied die veel voorkomt bij peri- of postmenopauzale vrouwen. Schaamte en onwetendheid zorgen er voor dat de diagnose vaak laat gesteld wordt. Vulvaire LS presenteert zich met progressieve jeuk en pijn, pijn bij mictie en bij seksueel contact, verminderde kwaliteit van leven en een verhoogde kans op schaamlipkanker (vulvacarcinoom). Het risico voor vrouwen met LS om een vulvacarcinoom te ontwikkelen gedurende hun leven is 5%. Bij patiënten die behandeld zijn voor een vulvacarcinoom blijkt bij onderliggende LS de kansen op een recidief

vulvacarcinoom fors verhoogd. De echte prevalentie van LS is niet bekend; de schatting is dat bij 1 op de 30 oudere vrouwen en bij 1 op de 59 vrouwen in een perifere gynaecologische praktijk de diagnose gesteld wordt. Een Nederlands historische cohort studie van 3038 vrouwen laat zien dat er een stijging is van bijna 100% in de incidentie van LS, van 7.4 naar 14.6 per 100,000 vrouwen tussen 1991 en 2011.

LS begint typisch met glanzende porselein-witte plakken in het perivaginale en perianale gebied. Bij een gevorderde LS verandert de anatomie van de vulvia waarbij er verdwijning van de labia minora en stenose van de introitus kan ontstaan. De diagnose kan vrijwel altijd gesteld worden op basis van een klinische beoordeling. Een stansbiopt van de huid, gevolgd door een histologische beoordeling is de gouden standaard om de diagnose te bevestigen. De etiologie en pathogenese van LS is voor een groot gedeelte onbekend en bevat mogelijk genetische, auto-immuun, infectieuze, omgevings- en hormonale factoren als oorzaak. Ontsteking en fibroblast-naar-myofibroblast differentiatie in de papillaire dermis zorgen voor de vorming van fibrose in de bovenste dermis. Histologische beoordeling van klassieke LS laat epidermale atrofie zien met een typische band-vormige lymfo-histiocyteuze infiltratie in de dermo-epidermale overgang en hyperkeratosis van de stratum corneum, welke vaak dikker is dan de aangedane epidermis. Bij oudere laesies wordt het oedeem in de papillaire (bovenste) dermis vervangen door dens homogeen fibrotisch weefsel. Histopathologische bevindingen van LS bevatten de aanwezigheid van weefsel hypoxie, gevolgd door een inflammatoire reactie met T-cel infiltratie en TH1-cytokine opstapeling in het weefsel. Dit resulteert in epitheliale schade (met verminderde CD44 expressie) en de vorming van fibrose (stapeling van extracellulaire matrix eiwitten en hyaluronzuur).

Tot nu toe is LS niet te genezen. De voorkeur behandeling voor genitale LS is het lokaal gebruik van klasse 4 corticosteroïdenzalf (clobetasol propionaat), wat de klinische symptomen (zoals jeuk en pijn) verlicht en ook de klinische bevindingen bij lichamelijk onderzoek (zoals ulceratie, hyperkeratosis, erytheem, ecchymoses, atrofie en depigmentatie) verbeterd. Randomised clinical trials hebben verschillende andere topicale therapieën (testosteron, progesteron) voor vulva LS getest. Echter, deze bleken niet effectief. In het geval van behandeling-resistente LS kunnen topicale behandelingen met tacrolimus of pimecrolimus (vermindering T-cel activatie) gezien worden als alternatief, hoewel het wetenschappelijk bewijs hiervoor minimaal is. Weefsel fibrose kan vaak niet voorkomen worden met topicale behandelingen en uiteindelijk is er vaak sprake van verminderde kwaliteit van leven. Een chirurgische aanpak is vaak alleen toegewezen bij ernstige vaginale introitus stenose, urineretentie en synechiae vulva. Echter, chirurgie creëert weer littekens en gaat gepaard met een hoge recurrence rate van de onderliggende pathologie.

Transplantatie van vetweefsel, ook wel bekend als lipofilling, wordt gezien als een veelbelovende nieuwe techniek voor de behandeling van diverse

ziektebeelden. Het witte vetweefsel bevat mesenchymale celpopulaties met stamcelachtige kenmerken, welke sterk regeneratief zijn en een hoge differentiatie potentie hebben, de mogelijkheid hebben om angiogenese te stimuleren en immuunmodulerend te werken. Deze regeneratieve cellen kunnen geïsoleerd worden uit vetweefsel door middel van standaard lipofilling procedures: de lipograft wordt door middel van centrifuge gefractioneerd en met behulp van mechanische dissociatie wordt de stromale vasculaire fractie (SVF) geïsoleerd. Het grote voordeel van het gebruik van SVF ligt op 2 gebieden. Ten eerste kan de FAT-SVF procedure (Fractionation of Adipose Tissue to obtain Stromal Vascular Fraction, waarbij het therapeutisch product wordt geoogst, bewerkt en geïnjecteerd) uitgevoerd worden in een korte 1-stapsprocedure tijdens de operatie. Ten tweede is de heterogene cellulaire compositie van SVF mogelijk verantwoordelijk voor de goede therapeutische uitkomsten in vergelijkende pre-klinische studies. Cellen van SVF worden op dit moment gebruikt voor veel verschillende medische indicaties zoals bij brandwonden, radiotherapie beschadigde huid, reconstructie na oncologische chirurgie, verbetering van zenuwfuncties in het gelaat en in de experimentele behandeling van ischemische cardiomyopathie en gewrichtsregeneratie.

Op dit moment zijn er een aantal studies bekend waarbij gebruik is gemaakt van lipofilling om therapie-resistente LS te behandelen. In 2010 liet Casabona et al. positieve resultaten zien na behandeling van LS met lipofilling in combinatie met platelet rich plasma (PRP). Een latere studie van Boero et al. gebruikte enkel lipofilling als behandeling van therapie-resistente vulva LS. De huid en mucosa verbeterde hierop in 34 van de 36 vrouwen (94%) en routine gebruik van topicale corticosteroïden kon gestopt worden bij 34 van de 36 vrouwen. Maar nog belangrijker, de kwaliteit van leven en seksuele functie verbeterde na evaluatie met de gevalideerde DLQI en FSFI vragenlijsten. Verder laten verschillende kleine studies zien dat de klinische symptomen van ernstige vulva LS verminderen en de kwaliteit van leven en seksuele functie verbeteren na lipofilling. Complicaties traden niet op. Daardoor lijkt lipofilling een veelbelovend alternatief voor de huidige topicale corticosteroïden als behandeling van LS. Ondanks dat klinische symptomen verbeteren in deze studies, zijn er toch een aantal beperkingen te benoemen: kleine sample sizes, korte follow-up (max. 2 jaar) en geen onderzoek naar het mogelijke verklarende mechanisme van de regeneratie van sclerotisch weefsel.

## **Doel van het onderzoek**

Het kwantificeren van klinische en histologische verbeteringen bij patiënten met vulvaire lichen sclerosus na lipofilling met SVF verrijkt lipoaspiraats.

## **Onderzoeksopzet**

Een prospectieve pilot studie.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten ontvangen autoloog SVF verrijkt lipoaspiraats ter behandeling van vulvaire lichen sclerosus. 2 ml SVF wordt toegevoegd aan 20 ml lipoaspiraats wat resulteert in een totaal van 22 ml SVF verrijkt lipoaspiraats (0.1 ml volume voor elke 0.1 cm<sup>2</sup> epitheel).

## Inschatting van belasting en risico

Er zijn geen bijwerkingen bekend bij het gebruik van stromaal vasculair weefsel als behandeling van littekens. De risico's van de ingreep en mogelijk complicaties zijn gelijk aan die van ieder andere behandeling met vetweefsel (lipofilling). De mogelijke complicaties van de door ons voorgestelde behandeling met het inspuiten van vet in het genitale gebied zijn:

1. Bloeduitstorting op de plaats waar vetweefsel is weggezogen of ingespoten.
2. Zwelling op de plaats waar vetweefsel is weggezogen of ingespoten.
3. Zenuwbeschadiging met vervolgens of plaatselijk minder gevoel of juist verhoogde gevoeligheid op de plaats waar vetweefsel is weggezogen of ingespoten.
4. Daarnaast is er een minimaal maar toch mogelijk risico op het krijgen van vetembolie, waarbij vet via een bloedvat in de bloedsomloop kan komen.
5. Het risico van narcose of een ruggeprik.

## Contactpersonen

### Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1  
Groningen 9713GZ  
NL

### Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1  
Groningen 9713GZ  
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)

- Postmenopauzale vrouwen tot 80 jaar met een ASA classificatie status van 0 of 1
- Histopathologisch bevestigde diagnose van lichen sclerosus
- Matige of ernstige lichen sclerosus (IGA schaal 3 of 4), therapie resistent voor conventionele therapie met hoog potentiële topische steroïden (insufficiënte verminderd van klinische symptomen van lichen sclerosus na gebruik van topische steroïden voor minimaal 6 maanden).

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Vrouwen met een voorgeschiedenis van vulvacarcinoom of vulva intraepitheliale neoplasie (VIN) bij lichen sclerosus
- Een oncologisch event in de voorgeschiedenis tot maximaal 5 jaar geleden.
- Bekende systemische ziekte die de wondgenezing verstoort (bijv. diabetes Mellitus, bekende atherosclerose waarvoor een event met ziekenhuisopname, collageen ziekten, huidziekten, HIV).
- Systemisch gebruik prednison of andere immuuntherapie
- Gebruik van anticoagulantia
- Roken

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

|           |                        |
|-----------|------------------------|
| Controle: | Geen controle groep    |
| Doel:     | Behandeling / therapie |

## Deelname

|                         |                          |
|-------------------------|--------------------------|
| Nederland               |                          |
| Status:                 | Werving nog niet gestart |
| (Verwachte) startdatum: | 01-06-2018               |
| Aantal proefpersonen:   | 15                       |
| Type:                   | Verwachte startdatum     |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                            |
|---------------------|------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 15-04-2019                                                 |
| Soort:              | Eerste indiening                                           |
| 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: 23776  
Bron: Nationaal Trial Register  
Titel:

### In overige registers

| Register | ID             |
|----------|----------------|
| CCMO     | NL65403.000.18 |
| OMON     | NL-OMON23776   |