

Een gerandomiseerde prospectieve klinische studie waarbij OsteoActivator-P gecoate membranen worden vergeleken met Collageen Membraan-P ongecoat voor versneld lokaal behoud van het alveolaire bot.

Gepubliceerd: 07-05-2021 Laatste bijgewerkt: 18-07-2024

Collageen barrière membranen worden veel gebruikt voor het behandelen van dentale kaak defecten. Zodra een extractie holte is gevuld met een bot vulmiddel en bedekt met een collageen membraan, wordt geleide botregeneratie (GBR) waargenomen vanwege...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51997

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

OsteoActivator-P voor versnelde gelokaliseerde alveolaire bot preservatie.

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

verlies van bot volume

Aandoening

dentaal

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Osteo-Pharma.B.V.

Overige ondersteuning: Osteo-Pharma B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: behoud van alveolair bot, Collageen membraan, geleide bot regeneratie, implantaat

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Significant toegenomen botvorming zoals gemeten met histologie.
- Voorkomen van ongewenste voorvallen en nadelige effecten.

Secundaire uitkomstmaten

- Botdichtheid en volume op cone beam computertomografie
- Onderzoeker evaluatie van de behandeling.
- Sonderende diepte, recessie, bloeding bij sonderen
- Implantaat overleving op 26 weken en 52 weken na implantatie
- Vragenlijst op VAS-schaal
- Implant Stability Quotient (ISQ) bij implantatie en na 12 weken.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Geleide botregeneratie (GBR) wordt bereikt door een collageen barrière membraan (bijvoorbeeld verkregen uit het pericardium van varkens) op een botdefect te plaatsen. GBR is een chirurgische procedure waarbij gebruik wordt gemaakt van

barrière membranen met of zonder botvulmiddel en / of botvervangers en wordt veel toegepast voor therapieën voor tandheelkundige implantaten. In het algemeen wordt botregeneratie door GBR uitgevoerd met behulp van CE-gecertificeerde collageenmembranen en is afhankelijk van de migratie van pluripotente en osteogene cellen (bijv. osteoblasten afgeleid van het periosteum en / of aangrenzend bot en / of beenmerg) naar de botdefectlocatie en uitsluiting van cellen die botvorming belemmeren (bijv. epitheelcellen en fibroblasten). Om de regeneratie van een botdefect te bewerkstelligen, moet de snelheid van osteogenese die zich naar binnen toe uitstrekt vanaf de aangrenzende bot randen groter zijn dan de snelheid van fibrogenese die naar binnen groeit vanuit het omringende zachte weefsel. Na GBR-procedures volgt botregeneratie een specifieke reeks gebeurtenissen. Binnen de eerste 24 uur na een bottransplantatie wordt de ruimte van het transplantaatmateriaal / de gecreëerde barrière gevuld met het bloedstolsel dat groeifactoren (bijv. Van bloedplaatjes afgeleide groeifactor) en cytokinen (bijv. IL-8) afgeeft om neutrofielen en macrofagen aan te trekken. Het stolsel wordt geabsorbeerd en vervangen door granulatieweefsel dat rijk is aan nieuwgevormde bloedvaten. Door deze bloedvaten kunnen voedingsstoffen en mesenchymale stamcellen die in staat zijn tot osteogene differentiatie worden getransporteerd en bijdragen aan de vorming van osteoïden. Mineralisatie van osteoïde vormt geweven bot, dat later dient als sjabloon voor het aanbrengen van lamellair bot. Deze transformatie van primair sponswerk zou uiteindelijk zowel compact als reticulair bot vormen met volwassen beenmerg. Deze gebeurtenissen vinden plaats 3 tot 4 maanden na de operatie.

Een pericardiaal collageen membraan biedt de optimale conditie voor GBR door tegelijkertijd de ingroei van epitheelcellen te beperken en de vorming van een bloedstolsel te vergemakkelijken (door bloeding op de plaats). Dit biedt de optimale omstandigheden voor mesenchymale cellen om zich te differentiëren tot actieve osteoblastcellen vanwege de barrièrefunctie van het membraan. Het belangrijkste werkingsmechanisme van een collageen membraan is daarom een barrièremembraan dat afschermt tegen de ingroei van epitheelcellen vanuit de omgeving van de breuk en dat op mechanische wijze de nieuwe structuren vasthoudt en geleidt die zich zullen differentiëren tot een nieuw bot. In tegenstelling tot zogenaamd microfibrillair collageen, dat een gedeeltelijk in water onoplosbaar zuur/zout is van gezuiverd corium collageen van varkens en in staat is om de aggregatie van bloedplaatjes direct te activeren (Sundaram & Keenan, 2010), is er geen interactie tussen het (pericardiale) collageenmembraan en de bloedplaatjes beschreven in de literatuur. Als zodanig is er geen indicatie dat er een farmacologisch proces wordt geïnitieerd door het membraan. Ook zijn er in de literatuur geen immunologische of metabolische acties toegeschreven aan een (pericardiaal) collageenmembraan (Elgali, et al., 2017) (Lee & Kim, 2014) (Stoecklin-Wasmer, et al., 2013) (Dimitriou, et al., 2012) (Bunyaratavej & Wang, 2001) (Schwartzmann, 2000) (Wang & Carroll, 2000). Collageen membranen voor GBR worden veel gebruikt op het gebied van parodontale botregeneratie, niet alleen voor reconstructieve chirurgie maar vooral om een voldoende hoeveelheid bot te creëren om osteo-integratie van tandheelkundige implantaten mogelijk te maken, vaak in combinatie met bottransplantaten of

bottransplantaatvervangers. Na het trekken van tanden wordt de genezing van extractieholte verstoord als gevolg van een verhoogde resorptie van bot. Het toepassen van het GBR-principe in alveolaire extractieholte resulteerde in significant minder verticaal en horizontaal botverlies in vergelijking met controleplaatsen van niet-verbeterde extractieholtes (Iasella et al., 2003; Lekovic et al., 1998). Collageen membranen worden ook toegepast voor vergroting van de alveolaire rand als de hoeveelheid bot onvoldoende is voor plaatsing van het implantaat. Augmentatie door GBR kan worden toegepast voordat het implantaat wordt geplaatst, waardoor voldoende stabiel bot wordt gecreëerd voor de implantaatintegratie, of op het moment van implantaatplaatsing. Beide benaderingen resulteerden in succesvolle augmentatie en verhoogde slagingspercentages van implantaatplaatsing op niet-augmented sites (Parodi et al., 1998; Von Arx et al., 2006; Chiapasco en Zaniboni, 2009). GBR wordt ook gebruikt om andere gebitsafwijkingen te behandelen, zoals bijv bot defecten. Als gevolg hiervan zijn collageen membranen de standaardzorg geworden bij de reconstructie van dentale defecten.

Er zijn pogingen gedaan om botvorming te versnellen bij de behandeling van parodontaal bot door de toepassing van groeifactoren, hetzij rechtstreeks aangebracht, hetzij belast op membranen of bottransplantaatvervanger (Gothard et al., 2014; Carreira et al., 2014). Deze groeifactoren omvatten recombinant humaan bot morfogenetisch proteïne 2 (rhBMP-2), rhBMP-7, recombinant humane groei differentiatiefactor 5 (rhGDF-5) en recombinant humaan bloedplaatjes-afgeleide groeifactor-BB (rhPDGF-BB) en zijn getest in een aantal tandheelkundige procedures, waaronder alveolaire reconstructie, sinusvergroting, tandextractie, holte-genezing, implantaatgeleide botregeneratie en parodontaal botherstel (Gothard et al., 2014; Carreira et al., 2014). Ondanks het grote aantal uitgevoerde onderzoeken is er geen consensus bereikt over de klinische werkzaamheid van groeifactoren bij orofaciale botregeneratie. Een systemische review door Li et al. (2019) die dit probleem aanpakken, geven aan dat alle toepassingen van rhBMP-2 onvoldoende zijn om de genezing van tandextractie, holte, sinusvergroting of reconstructie van alveolaire spleten te bevorderen, zoals getest in gerandomiseerde klinische onderzoeken. Slechts een marginaal effect van rhPDGF-BB werd gesuggereerd voor genezing van tandextractie-holtes (een niet-significante toename van 2,16% van de vorming van nieuw bot) (Geurs et al., 2014, Ntounis et al., 2015).

In deze context is Osteo-Pharma van plan om de toepassing van met OsteoActivator gecoate pericardiale membranen voor periodontale botregeneratie klinisch te evalueren. OsteoActivator-coating bestaat uit aanvullende hoeveelheden testosteron en alendronaat ingekapseld in PLGA. Beide verbindingen zijn uitgebreid klinisch getest en goedgekeurd door de EMA en FDA voor verschillende toepassingen. Er moet worden vermeld dat het gebruik van OsteoActivator-P-membranen niet zal resulteren in enige systemische blootstelling aan testosteron of alendronaat vanwege het gebruik van aanvullende hoeveelheden van deze verbindingen. Testosteron activeert botvormende osteoblastcellen, terwijl alendronaat bot resorberende osteoclastcellen remt, wat resulteert in een netto-effect van botgroei en daardoor het proces van GBR verbetert.

Het niet-klinische pakket voor OsteoActivator-P omvat farmacodynamische studies ter ondersteuning van proof-of-concept en lokale tolerantie, en biocompatibiliteitsstudies met het pericardiale membraan van varkens. Informatie over farmacokinetische kenmerken en het (systemische) veiligheidsprofiel van hulpstoffen testosteron en alendronaat is gebaseerd op gepubliceerde gegevens en is opgenomen in de relevante secties van de Investigator Brochure. Informatie over de veiligheid van PLGA toegepast als drager voor de hulpstoffen is eveneens gebaseerd op gepubliceerde gegevens.

Doel van het onderzoek

Collageen barrière membranen worden veel gebruikt voor het behandelen van dentale kaak defecten. Zodra een extractie holte is gevuld met een bot vulmiddel en bedekt met een collageen membraan, wordt geleide botregeneratie (GBR) waargenomen vanwege de barrièrefunctie van het membraan, waardoor implantatie na een bepaalde tijdsperiode mogelijk is. Door de toevoeging van een PLGA-coating die ondersteunende hoeveelheden alendronaat en testosteron bevat wordt botvorming gestimuleerd, wat naar verwachting de GBR verder zal versnellen, waardoor implantaten op een eerder tijdstip kunnen worden geplaatst.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve, gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In deze studie worden chirurgie en plaatsing van een collageen membraan als standaardzorg beschouwd. Alle proefpersonen krijgen standaardzorg. In de context van deze studie wordt de toepassing van een collageen membraan, al dan niet gecoat (experimenteel) of niet-gecoat (controle), als een interventie beschouwd.

Inschatting van belasting en risico

Momenteel zijn er, op basis van de beschikbare gegevens en de gedefinieerde controlemaatregelen, geen risico's onaanvaardbaar bevonden in de context van een eerste klinische proef bij mensen. Op basis van de gegevens beschreven in het IB wordt geconcludeerd dat (i) er geen nadelige effecten werden waargenomen in het biocompatibiliteitsonderzoek, (ii) het risico op klinisch relevante farmacokinetische geneesmiddelinteracties als verwaarloosbaar wordt geschat, (iii) preklinische onderzoeken geen nadelige effecten aan het licht brachten zoals aangetoond door gedetailleerde histologie en (iv) het risico van nadelige systemische effecten gerelateerd aan de hulpstoffen wordt als minimaal ingeschat onder de voorgestelde omstandigheden voor klinisch gebruik. OsteoActivator-P is potentieel gunstig voor het behoud van kaakbot en wordt niet in verband gebracht met enige specifieke veiligheidsproblemen onder de

voorgestelde voorwaarden voor klinisch gebruik. Aangezien een snellere botregeneratie bij een gebitsafwijking ervoor zou zorgen dat patiënten in een eerder stadium een **implantaat kunnen krijgen, heeft het als bijkomend uiteindelijk voordeel dat een versnelde genezing gepaard gaat met een snellere hervatting van andere dagelijkse en vrijetijdsactiviteiten, met de duidelijke voordelen voor de kwaliteit van leven.

Het is belangrijk op te merken dat alle controlemaatregelen voor de batch van klinische proeven zijn gevalideerd. De tests zijn uitgevoerd en zijn geverifieerd en effectief bevonden voor het vrijgeven van producten.

Contactpersonen

Publiek

Osteo-Pharma.B.V.

Kloosterstraat 9
Oss 5349 AB
NL

Wetenschappelijk

Osteo-Pharma.B.V.

Kloosterstraat 9
Oss 5349 AB
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)

- Mannen en vrouwen van ≥ 18 jaar.
- Patiënt heeft toestemmingsformulier ondertekend.
- Patiënten met een ruïneus gebit (inclusief de hoektanden) in de onderkaak die extracties van alle tanden van de onderkaak nodig hebben.
- Patiënten die een totale gebitsprothese in de onderkaak nodig hebben.
- Patiënten die een prothese op implantaatbasis in de onderkaak willen.
- Botbreedte van minimaal 7 mm
- Bothoogte onder het wortelpunt van de hoektanden minimaal 10 mm

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Afwezigheid van de onderste hoektanden
- Gelijktijdige medicatie: geneesmiddelen op recept of zonder recept die het botmetabolisme beïnvloeden, waaronder corticosteroïden, gonadotrofinen, geslachtshormonen (niet: anticonceptie),
- Geschiedenis van radiotherapie in het hoofd-halsgebied
- Slechte mondhygiëne
- Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven
- Een verzwakt immuunsysteem (bijv. Ongecontroleerde diabetes) of een bloedingsstoornis.
- Patiënten met ASA-classificatie III of slechter
- Lokale infectie op de implantatieplaats
- Geschiedenis van eerdere alveolaire botbehoud op de gewenste locatie
- Geschiedenis van mondkanker of bestraling van de mondholte.
- Huidige maligniteit
- Onopgeloste orale pathologieën
- Patiënt geeft geen toestemming voor implantatie van varkensmembraan.
- Sterk atrofische onderkaak (Cawood-classificatie V of hoger)
- Bekende allergie voor collageen.
- Zwaar roken (> 20 sigaretten / dag).

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	31-08-2021
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	OsteoActivator-P
Registratie:	Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-05-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 29312
Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register

CCMO

Ander register

ID

NL76937.068.21

NL9346

Resultaten

Einddatum onderzoek: 31-01-2024

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely