

Gerandomiseerd, twee-armen, multi centrum onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van Dura Sealant Patch in het verminderen van hersenvocht lekkage na een geplande hersenoperatie

Gepubliceerd: 11-05-2021 Laatste bijgewerkt: 14-03-2025

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

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52748

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ENCASE II

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

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: hersenvlies, lekkage, sealant

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is een gecombineerd eindpunt als een succesvolle sluiting van het hersenvlies van 1 van de volgende 90 dagen na operatie vergeleken met de controle groep:

- intra-operatieve CSF lekkage (1)
- percutane CSF lekkage (2)
- significante pseudomeningocele (3)
- pseudomeningocele >20 cc bevestigd middels MRI
- wond infectie (4)

(1) na device applicatie en Positive End Expiratory Pressure (PEEP)

(2) bevestigd bij beta-2 transferine test of door additionele interventie

zoals aangegeven door de behandelende arts

(3) met de noodzaak waarbij een punctie, externe lumbale drain of chirurgische evacuatie nodig als, alszijnde beoordeeld door de behandelde arts.

(4) Deep incisional, Organ of space infections (volgens de SSI classificatie)

Secundaire uitkomstmaten

- * het voorkomen van pseudomeningocele bevestigd mbv MRI op dag 90
- * Volume van pseudomeningocele geobserveerd mbv MRI op dag 90
- * gebruiksvriendelijkheid van LIQOSEAL
- * Het voorkomen van complicaties waar een chirurgische re-interventie nodig is tot dag 30

Veiligheids eindpunt

- voorkomen van device gerelateerde (S)AEs gedurende de studie tot aan 90 days na de operatie.

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 moet worden. Openen van de dura wordt in bijna alle neurochirurgische ingrepen bewust gedaan om bij de hersenen te geraken. In extradurale ingrepen gebeurt het soms ook ongewild in 2-4%. Ook trauma aan het hoofd of het ruggenmerg kan de dura mater beschadigen. De durale defecten in al deze operaties moeten worden gesloten. De dura is beperkt doorbloed. 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 zich opbouwen onder de huid (pseudomeningocele), wat de wondgenezing kan hinderen en bijvoorbeeld pijnklachten kan veroorzaken or esthetische problemen. 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.

Uit de literatuur kan worden geconcludeerd dat de belangrijkste complicaties in het gebruik van durale vervangingen, sealants en patches zijn post-operatieve CSF lekkage, CSF-fistels, reoperatie, meningitis en de daaruit voortvloeiende dood. Andere gerapporteerde complicaties zijn wond infectie, pseudomeningocele, anafylactische reacties en ontsteking.

De stand van de techniek in neurochirurgie geeft aan dat de huidige beschikbare praktijk onvoldoende is mbt vermindering van CSF lekkage. Momenteel gebruikte producten worden als ineffectief beschouwd. Een product dat moet worden gebruikt als een aanvulling op durale sluiting moet effectief zijn met betrekking tot reductie van CSF lekkage binnen de gedefinieerde kritieke genezingsperiode (4 weken).

Polyganics heeft in samenwerking met het Brain Technology Institute (Neurosurgical Research Institute, Utrecht, The Netherlands) LIQOSEAL ontwikkeld om waterdichte sluiting van de dura na craniale chirurgie te bewerkstelligen.

De studie data die is verzameld bij 40 patiënten in de First in Human studie, ENCASE, toont de prestaties van LIQOSEAL® aan als hulpmiddel voor het verminderen van CSF lekkage (intra- en postoperatief) tot 360 dagen na de operatie, zoals beoogd. Bovendien bieden de veiligheidsgegevens die tot 360 dagen zijn verzameld in de bovengenoemde studie, ENCASE, gegevens over de kritieke genezingsperiode waarin de meeste complicaties kunnen optreden. En het levert ook aanvullende informatie op met betrekking tot de degradatie, aangezien het betrekking heeft op de periode (31 weken) waarin het product geacht wordt essentieel geresorbeerd en geïntegreerd te zijn.

Deze studie, ENCASE II, zal worden uitgevoerd om de veiligheid en effectiviteit verder klinisch te beoordelen van LIQOSEAL® in het gebruik om CSF lekkage te verminderen na durale sluiting bij patiënten in infratentoriele hersenchirurgie. In de eerdere studie, ENCASE, waren zowel supratentorieel als infratentorieel procedures opgenomen (met 6 van de 40 procedures infratentorieel) om de verdeling weer te geven zoals bij de reguliere academische neurochirurgische centra. In de huidige klinische studie worden alleen infratentoriale procedures uitgevoerd aangezien het optreden van CSF lekkage aanzienlijk hoger is in de infratentoriele procedures (geschat op respectievelijk 9-18% versus 5-10%). Tevens is dit een meer homogene groep in vergelijking met een verdeling in zowel supra- als infratentoriele procedures. Hiermee rekening houdend blijft de onderzochte patiëntengroep beperkt tot infratentorieel.

Na primaire sluiting van de dura mater, gehecht met of zonder galea, worden de patiënten willekeurig verdeeld in de onderzoeks- of de controle-arm.

Randomisatie zal worden gedaan in een 1: 1 verhouding met stratificatie per locatie en schedelprocedure (craniectomie waar de schedel niet wordt terug geplaatst versus craniotomie waar de schedel wel wordt terug geplaatst) om een gelijke verdeling van de behandelde patiënten per groep te krijgen. Het gebruik van de het controle product (DuraSeal of Adherus) is aan de voorkeur van de onderzoekssite, en zal worden toegepast volgens de IFU van de producten,

rekening houdend met de studiespecifieke eisen.

In de onderzoeksgroep zal LIQOSEAL worden gebruikt. Waarbij in de controle groep, door de FDA goedgekeurde sealants in cranieel gebruik worden gebruikt; Adherus (Stryker) of DuraSeal (Integra).

Doel van het onderzoek

Het doel van de studie is de veiligheid en prestaties klinisch te beoordelen van LIQOSEAL 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

- * Pseudomeningocele; ophoping van hersenvocht onder de huid vanaf het moment dat de wond chirurgisch geheel gesloten is

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek wordt uitgevoerd om de veiligheid en effectiviteit klinisch te beoordelen van LIQOSEAL in het reduceren van hersenvocht na het sluiten van de dura bij patiënten die een geplande intradurale neurochirurgische operatie moeten ondergaan.

Het onderzoek is een gerandomiseerde, twee-arm, multi centrum studie met 90 dagen na-controle. 228 patiënten zullen deelnemen in de studie in maximaal 20 verschillende studiecentra in Europa en Verenigde Staten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In dit onderzoek ontvangt de patient het onderzoeksproduct of een van de controle producten (1:1 ratio) via randomisatie. Onderzoeksproduct (LIQOSEAL/Dura Sealant Patch) na het sluiten van het hersenvlies. Controle producten: DuraSeal of Adherus. Het hersenvlies wordt primair gesloten met hechtingen voordat de sealant 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.

Gebaseerd op een systematische review op alle beschikbare data in de literatuur, is geconcludeerd dat het aantal CSF lekkages in het algemeen niet verschilt tussen de groep met sealants (8.2%) en de controle groep (8.4%). 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 vermindert 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 belangrijkste 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

Potentiële, maar niet waargenomen, risico's en bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van LIQOSEAL

kunnen omvatten, maar zijn niet beperkt tot, de effecten van het gebruik van niet-autoloog materiaal, zoals een allergische reactie op een van de componenten en CSF lekkage en de bijbehorende complicaties zoals infectie, re-operatie of langer verblijf in het ziekenhuis.

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.

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 allergische reactie, bloeding, epilepsie, infectie, intravascular thromboembolic events, zenuw compressie, heroperatie, verlengde operatieduur, verlengde ziekenhuisopname, ongemak aan het operatiegebied en inflammatie of iritatie.

Mogelijke interacties met medicatie

Interacties van het product met medicatie is niet gerapporteerd in klinisch onderzoek. 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 het product.

Risk-benefit rationale

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.

Alle risico's zijn beperkt om het risico tot het laagst mogelijke niveau te beperken. De risico's verbonden aan LIQOSEAL zijn niet groter dan de risico's verbonden aan huidige state of the art producten en bieden een gelijkwaardige zorgstandaard.

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 het product 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

Blauwborgje 32
Groningen 9747 AC

NL

Wetenschappelijk

Polyganics BV, Groningen

Blauwborgje 32
Groningen 9747 AC
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;

- 1 Patienten die in staat zijn schriftelijk geïnformeerde toestemming te geven aan deelname aan het klinische onderzoek.
 - 2 Patienten ≥ 22 jaar.
 - 3 Patienten die het vermogen hebben zich te houden aan de nacontroles of andere vereisten van het klinische onderzoek.
 - 4 Patienten waarbij een geplande intracraniale operatie met tenminste een incisie van 2 cm noodzakelijk is, die gesloten moet worden.
 - 5 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; 1 Operatiewond classificatie Klasse I/Schoon. 2 Minimaal 5 mm ruimte rondom de durale opening.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Pre-operatief;

- 1 Vrouwelijke patienten die zwanger zijn of borstvoeding geven.
- 2 Patienten met een mogelijk verminderde coagulatie door medicatie of anders.
- 3 Patienten met een aanwezige infectie.
- 4 Patienten met enkele vorm van durale ziekte in de geplande durale opening.
- 5 Patienten die een heropening van de geplande durale opening binnen 90 dagen na de operatie.
- 6 Patienten die bekend zijn met een allergie van 1 van de componenten van de LIQOSEAL, DuraSeal en Adherus.
- 7 Patienten die eerder al een LIQOSEAL, DuraSeal of Adherus geïmplantéerd hebben gekregen.
- 8 Patienten die deel hebben genomen aan een klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen of onderzoeksmedicatie 30 dagen voorafgaande aan de screening.
- 9 Patienten waarbij een waterhoofd aanwezig is.
- 10 Patienten met een contra-indicatie voor MRI.

Intra-operatief;

- 1 Patienten waarbij de verhoging van PEEP mogelijk schadelijk effect veroorzaakt.
- 2 Patienten waarbij een CSF drain, elektroden of andere hulpmiddelen door het hersenvlies moet of intracraniale bypass nodig is.
- 3 Patienten met primaire sluiting van het hersenvlies met niet-autoloog materiaal.
- 4 Patienten waarbij geen intra-operatieve CSF lekkage aanwezig is na primaire sluiting en verhoging van PEEP.
- 5 Patienten waarbij de opening van het hersenvlies >3mm na primaire sluiting.
- 6 Patienten waarbij de opening van het hersenvlies inclusief de 5 mm marge groter is dan het medisch hulpmiddel (8x8 cm).

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep

Doel: Preventie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 10-08-2021

Aantal proefpersonen: 35

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Dura Sealant Patch / LIQOSEAL

Registratie: Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-05-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-09-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

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

NCT04086550

NL71524.041.19