

ENTOMIX 水凝胶涂层临床试验结果

医疗注册处网站链接:

[\(<http://reestrinform.ru/reestr-clinicheskikh-issledovaniy/id-5405.html>\)](http://reestrinform.ru/reestr-clinicheskikh-issledovaniy/id-5405.html).

医疗器械名称:

根据 TU 21.220.23-006-72500079-2017, 抑制细菌生物膜形成的水凝胶涂层

ENTOMIX®

细菌感染性皮肤病是皮肤科最常见的一组疾病。脓皮病是最常见的皮肤病之一，在某些情况下会发展成败血症。脓皮病的治疗过程中常用到外用药物，然而，使用抗菌药物时出现耐药微生物，继而引发并发症的情况也并不罕见。

慢性皮肤病（如营养不良性溃疡）在皮肤病学中尤为重要。与急性感染过程不同，慢性皮肤病需要长期治疗。此类并发症的治疗较为棘手，原因与多种病原微生物有关，某些微生物能够在伤口表面形成生物膜，进而大幅降低抗生素治疗的有效性。

烧伤是最常见的创伤性损伤之一。烧伤创面的一个特征是皮肤结构被破坏，破坏程度与其病情的严重性以及微生物侵入的必然性直接相关。然而，积极使用抗生素治疗感染性烧伤会加速病原菌群耐药性的发展。目前正在积极寻找防止细菌发展出耐药性并能有效去除已经形成的生物膜的药物。

Entomix 可有效应对上述所有感染性皮肤病，这一点得到了临床试验的证实。

ENTOMIX®是一种水凝胶涂层，用于抑制细菌生物膜，旨在治疗和预防传染性皮肤病，并加速受损区域皮肤再生。Entomix 的主要活性成分是 FLIP7 复合物，该复合物含有天然来源的阳离子肽（防御素、抗菌肽、双翅肽、富含脯氨酸的肽）。FLIP7 可防止细菌生物膜的形成，并能有效对抗由金黄色葡萄球菌、大肠杆菌和（分布在伤口和皮肤粘膜受损区域的）其他病原体形成的细菌生物膜。在这种情况下，FLIP7 同时作用于敏感细菌和抗生素耐药细菌，且不会引发耐药性。Entomix 凝胶基质为丙烯酸卡波姆的共聚物，后者广泛用于医用创伤敷料。FLIP7 肽与卡

波姆相互作用形成一种集成的伤口敷料，能为受损表面提供保护，对伤口进行消毒，并加速组织再生。

用 Entomix 凝胶为 15 名慢性复发性脓皮病患者进行治疗，所有患者病情均见改善。在一项临床研究中，将 Entomix 涂抹于感染区域，每天 1-2 次，坚持 7 天。结果显示，截止观察的第 7 天，14 名患者中有 11 名（78.0%）在初筛中未检测到浸润。在所有 15 名患者（100%）中，红斑、渗液和肿胀消失。到第 7 天，12 名患者中有 9 名（75.0%）无脱皮现象，脓皮病平均面积从 4.0 平方厘米下降至 1.3 平方厘米（缩小 67.5%）。治疗前伤口中的平均微生物数量为 100×10^3 CFU，治疗后该指标显著降低至 1×10^3 CFU。

值得注意的是，微生物负荷的减少是在没有抗生素参与的情况下实现的。对患者病情（如临床血液测试、体温和血压）进行平行监测，与标准值无偏差。使用 Entomix 过程中没有出现灼热、瘙痒等不舒服的感觉。

将 Entomix 与脓皮病药物的临床试验结果进行了有效性比较。共设置 8 个对照组，受试人数 1879。所有对照组的患者都接受了复杂的治疗：从创面床上机械移除失活组织（手术清创术）+ 涂抹抗菌敷料，或口服复方三唑。对 Entomix 治疗脓皮病患者疗效进行比较分析，发现其疗效通常优于外科清创术和其他药物的疗效（见附录表 1）。将 Entomix 与含银或碘离子的伤口敷料法进行比较，结果显示其益处非凡。

在一项评估 Entomix 对 10 名糖尿病患者溃疡再生过程影响的临床研究中，将 Entomix 涂抹于绷带下患处，每日 1 次，持续 7 天。截止第 7 天，6 名患者的溃疡面减小。在其余 4 名患者中，未注意到溃疡区域的可测量变化，然而，其中 3 名患者的情况出现客观改善（表征伤口过程强度的点数总和从 6-7 减少到 3-5，同时表征溃疡上皮化程度的点数从 0 增加到 2）。该组另一名患者表征伤口过程强度的点数总和从 6 点减少到 5 点，伤口渗出液的细胞学图像有所改善（白细胞增多从 4 点减少到 2 点，纤维细胞数量从 1 点增加到 2 点）。因此，根据治疗早期指标的总和计算，在 Entomix 7 天疗程中，所有患者均见疗效。

同时，渗出液中病原微生物的总浓度有从平均 6.0×10^6 CFU 降至 0.6×10^6 CFU 的趋势（ $P < 0.05$ ）。对患者病情（临床血液检查，体温，血压）进行监测，与标准值无任何偏差。

将 10 例糖尿病溃疡患者的观察结果与文献资料进行比较。分析方法：比较 Entomix 和已知伤口敷料治疗时溃疡表面积的减少率。结果见表 2（附录）。与已知的伤口敷料和清创手术相比，使用 Entomix 能加速糖尿病溃疡的愈合速度。表 3（附录）总结了表 2 中 13 项临床试验的结果。总计 596 名患者参与了试验。

使用已知的伤口敷料和手术清创方法时，平均溃疡愈合率为每日 0.79%。使用 Entomix 后，溃疡愈合率显著上升。根据现有数据推测，如果使用 Entomix，则用已知的医疗器械和手术清创方法实现完全溃疡上皮化的平均时间可从超过 4 个月下降至不到 2 个月。与所有已知产品不同，Entomix 水凝胶伤口敷料最符合 TIME（组织，感染/炎症，水分平衡和伤口边缘）概念的原则，由国际专家团队开发，用于治疗开放性慢性伤口和通过次级张力实现溃疡愈合。Entomix 为水凝胶基质，恢复水分平衡的同时不会影响通风，抑制病原微生物群的生长。同样需要注意的是，Entomix 的活性物质为抗菌复合物 FLIP7，后者是唯一经证实具有抗生物膜活性的成分。

对 20 名**烧伤并发细菌感染**（皮肤，粘膜）患者的观察结果也指向 Entomix 的高效性。在一项临床研究中，将 Entomix 涂抹于感染区域，每日 1 次，持续 7 天。同时，使用 100 mg 强力霉素进行基础治疗。Entomix 治疗在烧伤后 4-6 天开始。效率标准是：体内病原体对强力霉素耐药且敏感的患者感染过程动态，治疗第 7 天完全再上皮化的患者数量和再上皮化所用时间。

结果表明，用 Entomix 加口服强力霉素治疗伤口表面可以快速（在治疗后 3 天内）并完全纯化病原菌，包括金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、肠球菌属、肺炎克雷伯菌、棒状杆菌属、链球菌。即使是感染了对强力霉素敏感和耐药的病原体的患者，Entomix 和口服强力霉素的组合也同样有效。在这两个对照组中，观察到相同的病原体消除率和伤口表面再上皮化率。在临床试验参与者中发现的强力霉素耐药菌株也对其他抗生素耐药（多药耐药性）。然而这并不影响 Entomix 治疗的有效性。

在使用 Entomix 治疗方案的 20 名患者中，16 名患者的伤口表面实现了完全再上皮化。引入 1% 磺胺嘧啶银乳膏（SSD）治疗时的数据，将其与 Entomix 达成再上皮化的时间进行了比较（见附录表 4）。SSD 治疗的平均上皮再形成期是根据 17 项独立临床试验（共 1319 名患者）中该指标的平均值计算的。比较显示，与 SSD 相比，Entomix 显著地、从统计学角度高度可靠地（

P<0.001) 减少了再上皮化时间。在使用 Entomix 治疗方案的 20 名患者中, 16 名患者的伤口表面实现了完全再上皮化, 平均再上皮化时间比 SSD 临床试验中的快 48% (P<0.001)。考虑到有 4 名患者在治疗第 7 天时上皮化不完全, 与 SSD 治疗相比, Entomix 治疗的整个患者组的上皮化平均时间减少了 44% (减少了 5.6 天) (P<0.001)。

对上皮化的平均时间及截止第 7 天完全上皮化的患者数量进行分析, 能清楚看到 Entomix 相对于标准伤口敷料的优势 (见附录表 5)。还应注意的是, Entomix 的疗效更强——Entomix 从烧伤后 4-6 天开始治疗, 而 SSD 治疗从烧伤后 1-2 天开始。此外, Entomix 的治疗时间为 7 天, SSD 治疗至少为 16-17 天。

结论

1、用于抑制细菌生物膜的 Entomix 水凝胶涂层符合皮肤科产品的最高安全标准。迄今为止尚未发现任何副作用。

2、Entomix 水凝胶涂层是治疗脓皮病有效且安全的方法, 相比外科清创术和其他方法, 其有效性更高。Entomix 的一个重要优势是能够在没有抗生素和手术干预的情况下治疗脓皮病。

3、根据 TIME 的原理, Entomix 水凝胶涂层能有效治疗糖尿病足溃疡。它能平衡水分、减少伤口中的微生物负荷——这是 TIME 概念中愈合的重要条件。Entomix 可在治疗开始后 7 天内迅速减小溃疡表面积。就溃疡减少率而言, Entomix 超过了 13 项临床试验中已知伤口敷料和外科清创方法的指标——这些试验的结果业已发表并可用于比较分析。

4、Entomix 水凝胶涂层可有效且安全地治疗感染了对抗生素敏感且耐药的细菌病原体的烧伤病例。使用 Entomix 治疗时, 伤口表面完全再上皮化的速度比使用标准伤口辅料 SSD 快 48%。临床试验进行至第 7 天, 通过对比上皮化所用平均时间和完全上皮化的患者数量, Entomix 对比标准伤口敷料的优势显而易见。

附录

表 1 Entomix 和对照药物治疗脓皮病的疗效

治疗方案	效性标准	治疗时间 (天)	N	对照药物	Entomix	P	临床试验 编号
Aquacel Ag (伤口敷料) 碘仿伤口敷料	病情改善 (病 变表面积减少 ≥30%)	14	49 43	19 (44,2%) 6 (14,0%)	14 (93,3%)	0,002 <0.00 1	NCT0082 9686
Providence (聚 维酮碘) +手 术清创 (SD) SD	病情改善 (减 少损伤面积、 红斑、脓性分 泌物)	7	51 46	45 (88.2%) 42 (91.3%)	15 (100%)	0,367 0,540	NCT0260 0871
复方新诺明片 (复方磺胺甲 噁唑) 片+SD SD	情况恶化 (损 伤面积增加、 程度加剧)	7	96 116	15 (15,6 %) 27 (23,3%)	0	0,216 0,079	NCT0097 3765
复方磺胺甲噁 唑+SD SD	病情改善 (红 斑、水肿、充 血减少)	14-21	630 617	507 (80,5%) 454 (73,6%)	15 (100%)	0,116 0,045	Gottlieb 2017, 19(4), 308-311
复方磺胺甲噁 唑 (片) +SD SD	临床改善	7	18 13	14 (77,8%) 10 (76,9%)	15 (100%)	0.156 0.212	NCT0082 9686

表 2 使用 Entomix 和已知伤口敷料及涂层治疗糖尿病足溃疡的治愈率

伤口敷料和涂层	N	溃疡缩小, %/天	% 相较于 Entomix	P	临床试验编号/出版物
Entomix	10	2,04±0,562	100		
胶原酶软膏	28	0,73±0,114	36	0,001	NCT01408277
胶原酶软膏	51	1,37± 0,177	67	0,158	NCT02581488
胶原酶软膏	29	1,21±0,25	59	0,130	NCT01143714
胶原酶软膏	24	1,60±0,607	78		NCT01056198
银离子伤口敷料	51	0,98±0,194	48	0,039	NCT02581488
Aquacel Ag 伤口敷料	145	0.89 ± 0.938	44	0,749	Harding et al, 2012
Urgotul 银伤口敷料	136	0,76 ± 1.071	37	0,747	
Urgotul 银伤口敷料	102	0,85	42		Lazareth et al, 2008
Urgotul 伤口敷料		0.10	5		
凡士林纱布	30	0,83 ± 0,704	41	0,247	Ahmed, Ahmed 2014
纱布敷料+SD	27	0,55±0,218	27	0,005	NCT01408277
纱布敷料+SD	28	0,39±0,085	18	0,000	NCT01143714
纱布敷料+SD	24	0,03±2,043	1,5	0,535	NCT01056198

表 3 使用 Entomix 和已知伤口敷料及涂层时糖尿病足溃疡愈合速度的平均值（基于表 2）

药物/治疗方法	减少溃疡面积		P (方差分析)	预测溃疡完全上皮化的平均时间 (月数)
	%/day	%		
Entomix (n-10)	2,04 ± 0,562	100		1,6
所有比较组的平均值 (n=13)	0,79 ± 0,127	39	0,02	4,2

表 4 Entomix 和 SSD 治疗烧伤的平均再上皮化期

药物	患者数	再上皮化时间 (M±M)，天	临床试验编号/出版物
Entomix (完全再上皮化)	16	12.31±0.218	临床试验报告
Entomix (所有患者)	20	12.68 ± 0.307	
SSD	82	18 ± 0.706	NCT01439074
	52	17 ± 0.667	Wasiak et al., 2013
	35	13.7± 0.727	-----'
	17	30.9± 1.795	NCT01553708
	34	12 ± 6	Muangman et al., 2009
	328	18.3 ± 22.3	Cuttle et al., 2007
	755	29.28	Maciel et al., 2019 (荟萃分析中包括 11 项试验的平均值)
		21.53	
		11.3	
		15.49	
		12.2	
		15.82	
		13.7	
		17.5	
		21.53	
		24.24	
		18.8	
17 次 SSD 试验的平均值	1319	18.3±1.38	P _{Entomix-SSD} <0.001

表 5 治疗开始后第 7 天烧伤完全再上皮化的患者人数

药物	N	完全再上皮化的患者人数，%	P (Z-检测)	信息源
Entomix	20	80		
SSD	82	27	<0.001	NCT01439074
SSD	52	11.5	<0.001	Wasiak et al, 2013

图片集 1，糖尿病足溃疡

患者编号: 001

性别: 女, 48 岁

糖尿病溃疡部位: 左脚

第一天



第七天



患者编号: 002

性别: 女, 57 岁

糖尿病溃疡部位: 右脚

第一天



第七天



患者编号: 003

性别: 男, 80 岁

糖尿病溃疡部位: 右脚

第一天



第七天



患者编号: 004

性别: 女, 36岁

糖尿病溃疡部位: 右脚足底表

第一天



第七天



患者编号: 005

性别: 女, 74岁

糖尿病溃疡部位: 左脚背面

第一天



第七天



患者编号: 006

性别: 男, 88岁

糖尿病溃疡部位: 左脚无名指侧面

第一天



第七天



患者编号: 007

性别: 女, 55岁

糖尿病溃疡部位: 脚后跟区域

第一天



第七天



患者编号: 008

性别: 男, 82 岁

糖尿病溃疡部位: 左脚大拇指主指骨足底表面

第一天



第七天



患者编号: 009

性别: 女, 70 岁

糖尿病溃疡部位: 左脚大拇指远端指骨

第一天



第七天



患者编号: 010

性别: 男, 66 岁

糖尿病溃疡部位: 第五跖趾关节右脚背

第一天



第七天



图片集 2，烧伤

患者编号：001

性别：男，19岁

烧伤创面部位：正面家庭烧伤，过渡到大腿上部三分之一的内表面

第一天



第四天



第七天



患者编号: 002

性别: 男, 31 岁

烧伤创面部位: 右脚脚背工业烧伤

第一天



第四天



第七天



患者编号: 003

性别: 男, 31岁

烧伤创面部位: 足部家庭烧伤

第一天



第四天



第七天



患者编号: 004

性别: 男, 31岁

烧伤创面部位: 右上肢家庭烧伤

第一天



第四天



第七天



患者编号: 005

性别: 男, 50 岁

烧伤创面部位: 右上肢 (前臂) 家庭烧伤

第一天



第四天



第七天



患者编号: 006

性别: 男, 60岁

烧伤创面部位: 左脚和踝关节内表面家庭烧伤

第一天



第四天



第七天



患者编号: 007

性别: 男, 62岁

烧伤创面部位: 手部家庭烧伤

第一天



第四天



第七天



患者编号: 008

性别: 男, 52岁

烧伤创面部位: 躯干正面家庭烧伤

第一天



第四天



第七天



患者编号: 009

性别: 男, 38岁

烧伤创面部位: 左腿大腿家庭烧伤 (上三分之一)

第一天



第四天



第七天

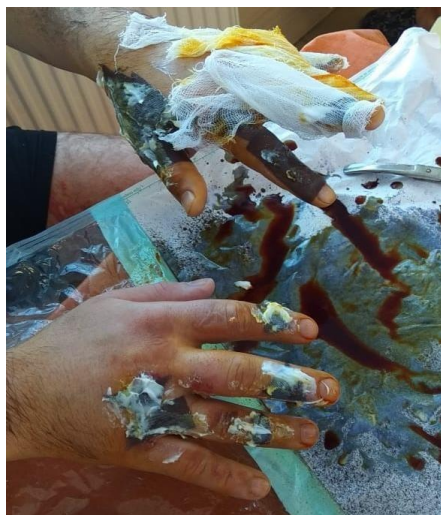


患者编号: 010

性别: 男, 27岁

烧伤创面部位: 手部家庭烧伤

第一天



第四天



第七天



图片集 3，脓皮病

患者编号：001

性别：女，29岁

脓皮病部位：背部皮肤

第一天



第七天



患者编号: 002
性别: 男, 40岁
脓皮病部位: 头皮

第一天



第七天



患者编号: 003
性别: 男, 59岁
脓皮病部位: 骶骨

第一天



第七天



患者编号: 004
性别: 男, 25岁
脓皮病部位: 手背

第一天



第七天



患者编号: 005

性别: 女性, 20岁

脓皮病部位: 面部皮肤

第一天



第七天

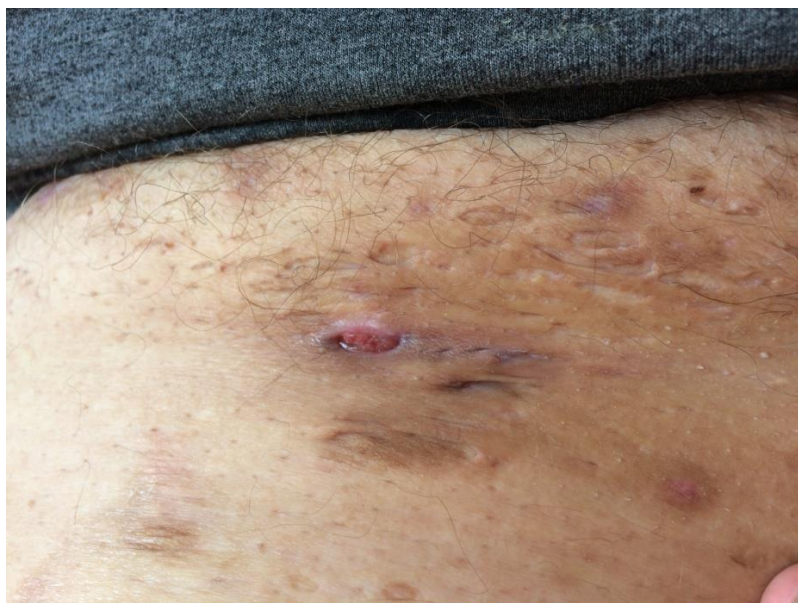


患者编号: 006
性别: 男, 49岁
脓皮病部位: 下肢

第一天



第七天



患者编号: 007

性别: 女, 51岁

脓皮病部位: 掌心皮肤

第一天



第七天



患者编号: 008

性别: 男, 30岁

脓皮病部位: 面部皮肤

第一天



第七天



患者编号: 009
性别: 女, 46岁
脓皮病部位: 手背

第一天



第七天



患者编号: 010

性别: 男, 32岁

脓皮病部位: 面部皮肤

第一天



第七天



患者编号: 011

性别: 男, 26岁

脓皮病部位: 面部、颈部、背部皮肤

第一天



第七天



患者编号: 012

性别: 男, 23岁

脓皮病部位: 面部皮肤

第一天



第七天



患者编号: 013

性别: 女, 49岁

脓皮病部位: 面部口周皮肤

第一天



第七天



患者编号: 014

性别: 男, 18岁

脓皮病部位: 背部皮肤

第一天



第七天



患者编号: 015

性别: 男, 18岁

脓皮病部位: 背部皮肤

第一天



第七天

