

Fluorescente beeldvorming voor het bepalen van de ziekteactiviteit bij patiënten met IBD en reumatoïde artritis met behulp van de fluorescente tracer OTL38 gericht op de foliumzuurreceptor: een gecentraliseerde pilot studie.

Gepubliceerd: 07-01-2019 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het primaire doel van deze studie is om de veiligheid en haalbaarheid te bepalen van moleculaire fluorescentie beeldvorming met de fluorescente tracer OTL38 gericht op de foliumzuurreceptor voor het bepalen van de ziekteactiviteit bij patiënten met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Maagdarmselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48394

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fluorescente beeldvorming ziekteactiviteit bij IBD en reumatoïde artritis

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen
- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

colitis ulcerosa, reumatoïde artritis, ziekte van Crohn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: unrestricted research grant GSK

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fluorescentie, IBD, OTL38, reumatoïde artritis, Ziekteactiviteit

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Algemeen: evaluatie van de vitale parameters, adverse events (AE), serious adverse events (SAE) en suspected unexpected serious adverse reactions (SUSAR) voor veiligheidsonderzoek.

RA: macroscopische fluorescentie signalen (target-to-background ratio) for detectie van ontstekingsweefsel, hoge ziekteactiviteit, met behulp van wide-field fluorescentie camera.

IBD: macroscopische fluorescentie signalen (target-to-background ratio) for detectie van ontstekingsweefsel, hoge ziekteactiviteit, met behulp van fluorescentie endoscopie.

Secundaire uitkomstmaten

RA

- correlatie tussen fluorescentie beeldvorming en de klinische ziekteactiviteit score DAS28

- Kwalificatie van in vivo fluorescentie signalen en optische weefsel

eigenschappen door middel van MDSFR/SFF spectroscopie analyses.

IBD

- Kwalificatie van in vivo en ex vivo fluorescentie signalen met behulp van MDSFR/SFF spectroscopie
- Standaard histopathologisch onderzoek voor het correleren van fluorescentie en niet fluorescent signalen die in vivo gemeten zijn met de in vivo bipten.
- Localisatie en distributie van OTL38 fluorescentie signaal op cel niveau gemeten met CLE
- Correlatie tussen fluorescentie beeldvorming met de Mayo en SCCAI score bij colitis ulcerosa
- Correlatie tussen fluorescentie beeldvorming met de CDAI en SES-CD score bij de ziekte van Crohn.
- Fluorescentie microscopie voor de correlatie van fluorescentie met de lokalisatie van ontstekingscellen en met name macrofaag infiltratie.

Overige onderzoeksvariablen

- Patient karakteristieken (leeftijd, geslacht, medische geschiedenis, bloeddruk, hartslag en temperatuur voor, na en tijdens tracer toediening.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Reumatoïde artritis (RA) en IBD (ziekte van Crohn en colitis ulcerosa) zijn beide chronische ontstekingsziekten. RA is een progressieve ziekte die kan

leiden tot irreversible schade aan de gewrichten. Vroege diagnose en behandeling is daarom belangrijk. Diagnose is meestal gebaseerd op een combinatie van klinische symptomen, ontstekingsparameters and ESR en ACPA rate. IBD wordt met name gediagnosticeerd aan de hand van klinische symptomen, endoscopy en histologie resultaten.

Voor beide ziekten geldt dat behandeling belangrijk is, maar dat het vaak ook lastig is om snel het effect van de behandeling te bepalen. Het ultieme doel van de behandeling in beide gevallen is remissie van de ziekte. De ziekteactiviteit wordt op dit moment gemeten aan de hand van klinische en/of endoscopische scores. De klinische scores correleren echter niet altijd aan de daadwerkelijke ziekteactiviteit en ook niet altijd aan endoscopische scores. Daarnaast kosten endoscopische scores vaak veel tijd, kan alleen de mucosa geobserveerd worden en is de uitvoering afhankelijk van de ervaring van de endoscopist. Ook andere beeldvormingstechnieken zijn niet optimaal voor het monitoren van de ziekteactiviteit.

Moleculaire fluorescentie beeldvorming met gebruik van de nabij infrarode fluorescentie (NIRF) tracer OTL38 gericht op de foliumzuurreceptor op geactiveerde macrofagen gecombineerd met wit licht beeldvorming en MDSFR/SFF spectroscopie is een veelbelovende techniek om de ziekteactiviteit te monitoren.

De uitkomsten van dit onderzoek kunnen dan ook een belangrijke bijdrage leveren aan de monitoring van de ziekteactiviteit en daarvoor het optimaliseren van de behandeling bij patiënten met chronische ontstekingsziekten.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is om de veiligheid en haalbaarheid te bepalen van moleculaire fluorescentie beeldvorming met de fluorescente tracer OTL38 gericht op de foliumzuurreceptor voor het bepalen van de ziekteactiviteit bij patiënten met IBD (ulcerative colitis and Crohn's disease) en reumatoïde arthritis.

De secundaire doel van dit onderzoek zijn:

Rheumatoid arthritis

- Het onderzoeken van de correlatie tussen fluorescentie intensiteit en de ziekteactiviteit score gemeten met de DAS28-score.

IBD

- Het onderzoeken van de correlatie tussen fluorescentie intensiteit en de ziekteactiviteit score gemeten in colitis ulcerosa met de Mayo score en Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI)
- Het onderzoeken van de correlatie tussen fluorescentie intensiteit en de ziekteactiviteit score gemeten in de ziekte van Crohn met de Crohn Disease Activity Index (CDAI) en Simple Endoscopic Score for Crohn Diseases (SES-CD).
- Correleren en valideren van fluorescentie signalen gemeten in vivo met de

biopten

- Evalueren van de haalbaarheid van het gebruik van confocale laser endmicroscopie in vivo bij de detectie van OTL38
- Kwantificeren van fluorescente signalen zowel in vivo als ex vivo met behulp van multi-diameter single-fiber reflectance, single-fiber fluorescence (MDSFR/SFF) spectroscopie.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek betreft een niet-gerandomiseerd, niet-geblindeerd, prospectieve, gecentraliseerde haalbaarheidsstudie. Patiënten met actieve ziekte bij reumatoïde artritis (aan de handen) of IBD (colitis ulcerosa en ziekte van Crohn) worden geïnccludeerd.

RA

Deze patiënten krijgen 2-3 uur voor beeldvorming de tracer toegediend door middel van een infuus. Daarna vindt beeldvorming plaats voor middel van de open-air camera van SurgVision in combinatie met een 'black box' (SurgVision Vault). In deze 'black box' worden de handen een voor een gelegd om foto's en video's te maken. Daarna worden er nog enkele punt metingen gedaan met een fiber voor MDSFR/SFF spectroscopie.

Voor de eerste 3 geïnccludeerde patiënten is het mogelijk om mee te doen aan extra fluorescentie metingen. In dit geval kan er elk uur gemeten worden tot maximaal 6 uur na het einde van de tracer toediening. Het aantal extra metingen gaat in overleg met de proefpersoon.

IBD

Deze Patienten krijgen ook 2-3 uur voor beeldvorming de tracer toegediend door middel van een infuus. Tijdens de normale klinische endoscopie wordt er met een HD-WL endoscoop gekeken om de ontstekingen te identificeren en lokaliseren. Daarna volgt de fluorescentie endoscopie middels een fiberbundel die kan worden opgevoerd door het standaard werkkanaal van de klinische endoscoop. Ook deze fiber kan door het werkkanaal worden opgevoerd. Vervolgens wordt er confocale laser endmicroscopie gebruikt om histologische informatie te verkrijgen van fluorescente afwijkingen. Als laatste kunnen er biopten worden genomen van de primaire fluorescente lease, ontstekingsweefsel, normaal weefsel en additionele fluorescente laesies indien aanwezig.

Een interim analyse zal worden uitgevoerd na inclusie van de eerste 6 patiënten (3 RA, 3 colitis ulcerosa), om te evalueren of de ontsteking gedetecteerd kan worden met behulp van moleculaire fluorescentie beeldvorming middels OTL38.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Geïnccludeerde patiënten krijgen 2-3 uur voor de fluorescente beeldvorming 0.0125 mg/kg OTL38 per infuus toegediend. Zij worden voor, tijdens en na (tot een uur na einde toediening)

worden. RA Deze patiënten krijgen 2-3 uur voor beeldvorming de tracer toegediend door middel van een infuus. Daarna vindt beeldvorming plaats voor middel van de open-air camera van SurgVision in combinatie met een 'black box' (SurgVision Vault). In deze 'black box' worden de handen een voor een gelegd om foto's en video's te maken. Daarna worden er nog enkele puntmetingen gedaan met een fiber voor MDSFR/SFF spectroscopie. IBD Deze Patiënten krijgen ook 2-3 uur voor beeldvorming de tracer toegediend door middel van een infuus. Tijdens de normale klinische endoscopie wordt er met een HD-WL endoscoop gekeken om de ontstekingen te identificeren en lokaliseren. Daarna volgt de fluorescentie endoscopie middels een fiberbundel die kan worden opgevoerd door het standaard werkkanaal van de klinische endoscoop. Ook deze fiber kan door het werkkanaal worden opgevoerd. Vervolgens wordt er confocale laser endmicroscopie gebruikt om histologische informatie te verkrijgen van fluorescente afwijkingen. Als laatste kunnen er bipten worden genomen van de primaire fluorescente lease, ontstekingsweefsel, normaal weefsel en additionele fluorescente laesies indien aanwezig.

Inschatting van belasting en risico

In deze studie zullen veiligheidsaspecten van het intraveneuze gebruik van OTL38 worden verzameld en geëvalueerd. Om mogelijk bijwerkingen van de tracer te evalueren, worden patiënten tijdens en tot een uur na het einde van de tracer toediening geobserveerd.

RA: De fluorescentie metingen die vervolgens gedaan worden geven geen extra risico voor de patient.

IBD: tijdens de endoscopie kunnen er oppervlakkige bipten worden afgenomen. Deze verrichting heeft een kleine kans op bloedverlies, die doorgaans spontaan homeostase bereikt. Mocht dit in een zeldzaam geval niet gebeuren, dan kan de MDL-arts die de scope uitvoert alsnog endoscopisch homeostase bereiken.

De tijdsinvestering die gepaard gaat met deelname aan dit onderzoek wordt als acceptabel ingeschat. Bij patiënten met RA wordt geprobeerd de onderzoeken te plannen op een dag dat de patient al in het ziekenhuis moet zijn. Bij IBD wordt het onderzoek gepland aan de hand van een standaard klinische endoscopie. Als de patient akkoord gaat met het onderzoek, zal dit voor RA een extra tijdsinvestering zijn van 4 uur (tracer toediening + metingen). Voor de IBD patiënten is dit 6 uur. Dit omdat de fluorescentie metingen tijdens de standaard colonoscopie worden uitgevoerd. Hierdoor is alleen de tracer toediening en de wachttijd daarna extra.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
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)

Reumatoïde artritis cohort

- Start met eerste behandeling of overstap naar (andere) biological in een patient die gediagnosticeerd is met actieve e reumatoïde artritis in een of beide handen door hun arts
- leeftijd boven de 18 jaar
- Geschreven informed consent,

Voor vrouwen die nog in de vruchtbare periode zijn, premenopauzaal zijn met intacte geslachtsorganen of minder dan twee jaar postmenopauzaal zijn

- A negatieve zwangerschapstest moet beschikbaar zijn
- Zij en haar partner moeten bereidt zijn om effectieve anticonceptie te

gebruiken tijdens de studie en tot drie maanden na de studie.

IBD cohort

- Patient gediagnosticeerd met actieve colitis ulcerosa of ziekte van Crohn door hun arts en daarvoor wisselen naar een (andere) biological.
- leeftijd boven de 18 jaar
- Geschreven informed consent

Voor vrouwen die nog in de vruchtbare periode zijn, premenopauzaal zijn met intacte geslachtsorganen of minder dan twee jaar postmenopauzaal zijn

- A negatieve zwangerschapstest moet beschikbaar zijn
- Zij en haar partner moeten bereidt zijn om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de studie en tot drie maanden na de studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Reumatoïde artritis cohort

- Hebben methotrexaat en/of foliumzuur gekregen minder dan 7 dagen voor tracer toediening;
- Huidskleur hoger dan type 3 volgens de Fitzpatrick scale
- Primair falen (geen respons) binnen de eerste 12 weken na start van een anti-TNF agent.
- DMARDs voorgeschreven met een dosis hoger dan 10 mg en/of geen stabiele dosis minimaal 4 weken voor inclusie
- Voorgeschreven orale corticosteroïden met een dosis hoger dan 10 mg en/of geen stabiele dosis minimaal 4 weken voor inclusie
- Gebruik van intramusculaire of intraveneuze corticosteroïden 4 weken voor inclusie
- Voorgeschreven NSAID zonder stabiele dosis minimaal 4 weken voor inclusie.
- Gelijktijdig ongecontroleerde medische aandoeningen beoordeeld door de behandelend arts
- Patiënten die bekend zijn met anafylactische reacties of hevige allergieën
- Patiënten die bekend zijn met een allergie tot een van de componenten van OTL38, inclusief foliumzuur
- Behandeling met andere onderzoeksmedicatie 3 maanden voor tracer toediening
- Zwangerschap of borstvoeding.

IBD cohort

- Gelijktijdig ongecontroleerde medische aandoeningen beoordeeld door de behandelend arts
- Patiënten die bekend zijn met anafylactische reacties of hevige allergieën
- Patiënten die bekend zijn met een allergie tot een van de componenten van

OTL38, inclusief foliumzuur

- Behandeling met een onderzoeksmedicatie binnen 3 maanden van tracer toediening.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-06-2021

Aantal proefpersonen: 30

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: RA: een open-air fluorescentie camera en een MDSFR/SFF spectroscopy probe. IBD: een klinische therapie

Registratie: Geen registratie

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: OTL38

Generieke naam: OTL38, een fluorescentie tracer

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-01-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-11-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	ID
EudraCT	EUCTR2018-004770-10-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03938701
CCMO	NL68577.042.18