

Effectiviteit van customized corneaal crosslinking versus standaard corneaal crosslinking bij patiënten met progressieve keratoconus

Gepubliceerd: 02-12-2020 Laatste bijgewerkt: 04-07-2024

Het doel van dit project is non-inferioriteit van de effectiviteit te evalueren van customized cross-linking (cCXL) t.o.v. standaard cross-linking (sCXL).

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Structurele veranderingen, neerslag en degeneratie voorste oogkamer
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52376

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

C-CROSS studie

Aandoening

- Structurele veranderingen, neerslag en degeneratie voorste oogkamer

Synoniemen aandoening

kegelvormig hoornvlies

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: ZonMw; Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Crosslinking, Customized, Keratoconus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het verschil in maximale keratometrie (Kmax) 12 maanden naar CXL.

Secundaire uitkomstmaten

1. Evalueren van non-inferioriteit betreffende andere relevante parameters van effectiviteit
 - a. Ongecorrigeerde vertevisus (UDVA) en gecorrigeerde vertevisus (CDVA)
 - b. Sferisch Equivalent (S.E.)
 - c. Dunste corneale punt (pachymetrie)
 - d. Demarcatie lijn
 - e. Zone-gebonden Kmax
 - f. Steile keratometrie (K1) en vlakke keratometrie (K2)
 - g. Dutch Crosslinking for Keratoconus (DUCK) score
 - h. ABCD-score
2. Evalueren success/failure rate van cCXL versus sCXL op basis van progressie na behandeling
3. Evalueren van de veiligheid van cCXL betreffende endotheliale celtelling
4. Evalueren van epitheliale genezingstijd na cCXL versus sCXL
5. Evalueren patiënt tevredenheid na cCXL vergeleken met sCXL, m.b.v. patients reported outcome measures (PROMs)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Keratoconus is een degeneratieve en progressieve aandoening van het hoornvlies waarbij het collageen netwerk verloren gaat. Dit leidt tot een verdunning van het eptiheel en stroma, wat resulteert in een typische kegelvorm van het hoornvlies. De vervorming veroorzaakt myopie en onregelmatig astigmatisme met daling van het zicht als gevolg. Recent ultra structureel onderzoek van het hoornvlies heeft aangetoond dat de aandoening lokaal is en niet het volledige hoornvlies aantast in het begin stadium.

Keratoconus ontstaat tijdens de puberteit en is progressief tot de leeftijd van 20 a 30 jaar. Rond de leeftijd van 40 jaar stabiliseert de aandoening en toont amper nog progressie na de leeftijd van 45 jaar. Met een prevalentie van ongeveer 265 per 100 000 individuen en een incidentie van ongeveer 13 per 100 000 in Nederland komt de ziekte relatief vaak voor. De oorzaak van keratoconus is nog niet volledig gekend, echter lijkt de progressie te worden beïnvloed door genetische en omgevingsfactoren.

In 2003 voerden Wollensak et al de eerste corneale crosslinking (CXL) bij mensen uit om de progressie van keratoconus te stoppen en het hoornvlies stijver te maken. Tijdens de behandeling wordt er riboflavine, een fotosensibilisator, op het hoornvlies gedruppeld gedurende 30 minuten. Na het druppelen van riboflavine wordt het hoornvlies bestraald met ultraviolet A-licht, 3 mW/cm² gedurende 30 minuten. Dit geeft een totale energie van 5,4 J/cm². Dit is het Dresden protocol. In de huidige praktijk wordt er meestal een versnelde versie van het Dresden protocol uitgevoerd. Er worden dan vermogens van 9 mW/cm², 10mW/cm² en 15 mW/cm² gebruikt. Hierdoor verkort de duur van de behandeling maar blijft de hoeveelheid energie hetzelfde als het Dresden protocol. Tijdens de behandeling worden zuurstofradicalen gevormd die interageren met de omringende moleculen, wat leidt tot de vorming van nieuwe chemische verbindingen tussen de collageenfibrillen, met andere woorden crosslinks. Het doel van de CXL behandeling is het verstevigen van het hoornvlies.

Voor elke ziektebehandeling is het belangrijk dat het gezonde weefsel niet onnodig wordt behandeld door een interventie of medicatie. Omdat keratoconus regionaal is en om het risico op beschadiging van omliggende weefsels te minimaliseren, zou het gunstig zijn de vorm en grootte van de UVA-straal aan te passen aan de aangetaste zone van het hoornvlies. Een oplossing is het aanpassen van de vorm en grootte van de straal, zodat alleen de aangetaste zone

wordt behandeld, met andere woorden customized crosslinking (cCXL). Recent gepubliceerde studies geven klinisch bewijs dat hetzelfde klinische resultaat kan worden bereikt wanneer alleen de kegel wordt behandeld in plaats van het gehele hoornvlies. Ze tonen ook de potentiële voordelen van cCXL namelijk een kleiner oppervlakte van het hoornvlies wordt bestraald, minder hoornvlies vertroebeling na CXL, snellere re-epithelisatie en een kortere proceduretijd. Ze vonden zelfs meer afvlakking van het hoornvlies. Daarentegen zijn geen van deze onderzoeken gerandomiseerd en hebben ze kleine steekproefgroottes. Er is een duidelijke behoefte aan een gerandomiseerde gecontroleerde studie met meer power om deze bevindingen te bevestigen. De primaire uitkomst van het onderzoek zal keratometrie zijn, omdat keratometrie een belangrijke parameter voor progressie is.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit project is non-inferioriteit van de effectiviteit te evalueren van customized cross-linking (cCXL) t.o.v. standaard cross-linking (sCXL).

Onderzoeksopzet

Een multicenter prospectief gerandomiseerd gecontroleerde non-inferioriteit interventieel klinisch onderzoek met een duur van 28 maanden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie is corneaal cross-linking (CXL). Standaard CXL protocol (sCXL) zal worden vergeleken met customized CXL protocol (cCXL). Standaard CXL: Eerst worden er verdovende druppels in het oog aangebracht. Vervolgens wordt het epitheel verwijderd over een gebied met diameter van 9 mm met behulp van alcohol. Hierna wordt riboflavine (0.1% riboflavin, saline, HPMC (VibeX Rapid™)), een fotosensibilisator, op het hoornvlies gedruppeld gedurende 10 minuten. Na het druppelen van riboflavine wordt de cornea bestraald met ultraviolet A-licht, 10 mW/cm² gedurende 9 minuten. Dit geeft een totale energie van 5,4 J/cm². Na de behandeling wordt een bandage lens op het oog geplaatst. Customized CXL: Eerst wordt de locatie van de kegel bepaald door middel van anterior en posterior elevatie en de dikte mappen afkomstig van de Pentacam HR, een roterende scheimpflug camera. Het behandelpatroon, bestaande uit 3 concentrische cirkels, wordt gecentreerd op de kegel. De diameter van de grootste cirkel is 6 mm, de middelste cirkel 5,25 mm en de kleinste cirkel 4 mm. Elke cirkel krijgt een andere hoeveelheid energie UVA-licht, de kleinste cirkel krijgt de grootste hoeveelheid, 10 J/cm². De middelste cirkel krijgt 7,2 J/cm² en de grootste cirkel krijgt 5,4 J/cm². Voor de procedure worden er verdovende druppels in het oog aangebracht. Vervolgens wordt het epitheel verwijderd over het aangedane deel met behulp van alcohol. Hierna wordt riboflavine (0.1% riboflavin, saline, HPMC (VibeX Rapid™)), een fotosensibilisator, op het hoornvlies gedruppeld gedurende 10 minuten. Na de procedure wordt een bandage contact lens op het oog geplaatst. Beide procedures worden uitgevoerd met de Avedro Mosaic CXL device (Avedro, Inc. Waltham, Massachusetts, United States).

Inschatting van belasting en risico

Het studie traject is hetzelfde als het reguliere zorgtraject wat betreft controles en de onderzoeken die worden uitgevoerd.

De onderzoeken zijn niet-invasief en nemen slechts enkele minuten in beslag. Bij deelname aan de studie wordt wel gevraagd op bepaalde follow-up visites een vragenlijst over kwaliteit van leven en kwaliteit van zicht in te vullen. De vragenlijsten nemen ongeveer 20 minuten tijd in beslag. Daarnaast worden patiënten gevraagd om de eerste 4 dagen na de CXL procedure op een Visual Analogue Scale (VAS) de pijn aan het oog te objectiveren van 0 tot 10. De belasting van het onderzoek is minimaal verschillend t.o.v. de belasting van de reguliere zorg.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- leeftijd 16 tot 45 jaar
- progressieve keratoconus op basis van 1 of meer van de volgende veranderingen binnen een periode van 12 maanden: (1) een toename van de keratometrie (Kmax, K1, K2) van 1 dioptrie (D) of (2) een afname van de corneale dikte met 10% of (3) 1 D toename in myopie of refractief atigmatisme

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Litteken op het hoornvlies
- Andere hoornvlies aandoening dan keratoconus
- Voorgeschiedenis van hoornvlies ingreep (bv. refractieve ingreep, corneale transplantatie, intracorneaal ring segment)
- Hoornvliesdikte inclusief epitheel minder dan 400 μm
- Zwangerschap
- Bij patiënten waar beide ogen in aanmerking komen voor de studie wordt enkel het eerste oog dat corneale crosslinking ondergaat opgenomen in de studie
- Patiënt wilt of kan geen informed consent geven, wilt niet gerandomiseerd worden of kan follow-up niet doen of kan niet meedoen met studie procedures
- Deelname aan een andere klinische studie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 02-03-2021
Aantal proefpersonen: 124
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-12-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-07-2021
Soort: Amendement
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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
ClinicalTrials.gov	NCT04532788
CCMO	NL73003.068.20