

Visualisatie van een VEGF-gerichte near-infrarood fluorescente tracer in patiënten met Familiaire Adenomateuze Polyposis tijdens Fluorescentie Endoscopie.

Gepubliceerd: 13-08-2013 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

Het primaire doel van het onderzoek is het bepalen van de sensitiviteit van de fluorescente tracer Bevacizumab-IRDye800CW voor de identificatie van adenomateuze poliepen tijdens surveillance endoscopie bij patiënten met FAP. De secundaire doelen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Benigne neoplasmata maagdarmstelsel
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON40163

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FAP Fluorescentie Endoscopie Studie

Aandoening

- Benigne neoplasmata maagdarmstelsel
- Maagdarmstelselneoplasmata benigne

Synoniemen aandoening

familiaire adenomateuze polyposis, FAP

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Mandema Stipendium

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Endoscopie, FAP, Fluorescentie, VEGF

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het belangrijkste doel van de studie is het bepalen van de sensitiviteit van de fluorescente tracer bevacizumab-IRDye800CW in het identificeren van adenomateuze poliepen tijdens surveillance endoscopie met een NIR flexibele fluorescentie endoscoop bij patiënten met FAP. Het (semi-kwantitatieve) fluorescent signaal, bepaald met de NIR fluorescentie endoscoop zal worden gecorreleerd aan de VEGF expressie in de verwijderde adenomateuze poliepen, bepaald mbv immunohistochemie en RNA/DNA analyses.

Secundaire uitkomstmaten

- Microscopische distributie en (semi-kwantitatieve) fluorescent signaalintensiteit van bevacizumab-IRDye800CW in situ met behulp van de spectroscopy probe, zowel als ex vivo in de verwijderde adenomateuze polipen en biopsiën, gecorreleerd aan VEGF distributie en mate van expressie.
- De (semi-kwantitatieve) fluorescent signaalintensiteit geobserveerd met de flexibele NIR fluorescentie endoscoop gecorreleerd aan de drie verschillende tijdstippen na Bevacizumab-IRDye800CW toediening.
- De (semi-kwantitatieve) fluorescent signaalintensiteit geobserveerd bij optoakoestische endoscopie.
- Aantal adverse events en serious adverse events.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) is een tracer ontwikkeld die molecular imaging mogelijk maakt. Bevacizumab is gelabeld met een fluorescent label (IRDye800CW): Bevacizumab-IRDye800CW. Deze tracer wordt reeds succesvol gebruikt in onderzoeksverband bij patiënten met borstkanker (NL37479.042.11), endeldarmkanker (NLNL43407.042.13) en slokdarm afwijkingen (NL 45554.042.14) waar het (pre)maligne afwijkingen fluorescent laat oplichten. De tracer bindt specifiek aan Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), een eiwit dat naast borstkanker ook vaak verhoogd tot expressie komt in adenomateuze poliepen en darmkanker. Om de tracer in poliepen en/of darmkanker te visualiseren is onlangs een optoakoestische- en fluorescentie endoscoop ontwikkeld. Een preklinische studie laat zien dat de fluorescentie endoscoop erg sensitief is voor het detecteren en karakteriseren van humane colorectale tumoren in combinatie met Bevacizumab-IRDye800CW. Met behulp van het opvoeren van een fluorescente NIR-fiberbundel kan het fluorescente signaal worden afgebeeld. Tevens kan met behulp van een spectroscopie probe door het werkkanaal het fluorescente signaal worden getoets of 'echtheid' en gequantificeerd worden. De optoakoestische endoscoop is ontwikkeld om de tracer in diepere lagen van de tumor en mogelijk lymfeklieren te detecteren.

In dit onderzoek wordt onderzocht of fluorescentie- en optoakoestische endoscopie in combinatie met de tracer Bevacizumab-IRDye800CW in staat is om poliepen te detecteren in patiënten met een erfelijke aanleg voor het ontwikkelen van adenomateuze poliepen: Familiaire Adenomateuze Polyposis (FAP). Daarnaast wordt beoordeeld in welke concentratie (10, 25 of 50mg) dit moet gebeuren om optimale visualisatie te bewerkstelligen. In de toekomst kan deze techniek mogelijk de adenoomdetectiegraad verbeteren.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het onderzoek is het bepalen van de sensitiviteit van de fluorescente tracer Bevacizumab-IRDye800CW voor de identificatie van adenomateuze poliepen tijdens surveillance endoscopie bij patiënten met FAP.

De secundaire doelen zijn:

- testen van verschillende tracer doseringen om tot een optimaal fluorescent signaal te komen
- het verzamelen van veiligheidsdata van bevacizumab-IRDye800CW.
- het real-time quantificeren van het signaal middels de spectroscopie probe
- het onderzoeken van de correlatie tussen fluorescentie intensiteit van de adenomen and de mate van VEGF expressie en dysplasie.
- het evalueren van de mogelijkheden van optoakoestische endoscopie om

bevacizumab-IRDye800CW in diepere gebieden in adenomen en omliggend weefsel te detecteren.

- het evalueren van de fluorescentie intensiteit van normaal weefsel versus adenomen.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een niet-gerandomiseerd, niet-geblindeerd, prospectieve, gecentraliseerde pilot interventiestudie. Patiënten met genetisch of klinisch bewezen FAP krijgen schriftelijk studieinformatie thuis gestuurd op het moment dat het tijd is voor de reguliere endoscopische controle van hun rectum/colon of ileorectale anastomose. Patiënten worden gevraagd een antwoordformulier te retourneren of een arts betrokken bij dit onderzoek te mailen of te bellen wanneer zij interesse zijn in deelname aan dit onderzoek. In totaal worden 20 patiënten met Familiäre Adenomateuze Polyposis (FAP) geïnccludeerd.

Patiënten die besluiten deel te nemen krijgen een venapunctie, controle ECG en ontvangen vervolgens een intraveneuze injectie met de VEGF-gerichte fluorescente tracer Bevacizumab-IRDye800CW gevolgd door een uur observatie. Drie dagen na tracer injectie (afhankelijk van de studie cohort), ondergaan patiënten de endoscopie procedure: eerst optoakoestische endoscopie, gevolgd door near-infrarood fluorescentie endoscopie en spectroscopie, gevolgd door de standaard surveillance endoscopie. Tijdens deze procedure worden volgens normaal klinisch beleid alle poliepen >5mm verwijderd en ingezonden naar de afdeling Pathologie. Voor de studie worden zes adenomateuze poliepen <5mm verwijderd (indien mogelijk 3 met hoog fluorescent signaal, 3 zonder fluorescent signaal), en 4 bipten genomen van gezond rectumslijmvlies. Tevens zal er op 3 tijdstippen (3e is optioneel) bloed worden afgenomen om de plasma tracer concentratie en stabiliteit te analyseren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten geïnccludeerd in deze studie krijgen bevacizumab-IRDye800CW in tracer dosering (10, 25 of 50mg) intraveneus toegediend en worden gedurende 1 uur geobserveerd. Voorafgaand aan de tracertoediening vindt een venapunctie en controle ECG plaats. Drie dagen later ondergaan zij optoakoestische- en fluorescentie endoscopie (vergelijkbaar met een sigmoïdoscopie) gevolgd door standaard surveillance endoscopie. Hierbij zullen volgen standaard klinisch beleid adenomen >5 mm worden verwijderd en ingestuurd naar de patholoog. Voor de studie zullen maximaal zes adenomateuze poliepen <5mm (indien mogelijk 3 met hoog fluorescent signaal, 3 zonder signaal) worden verwijderd en 4 bipten van gezond slijmvlies worden genomen. Tevens zal er op 3 tijdstippen (3e is optioneel) bloed worden afgenomen om de plasma tracer concentratie en stabiliteit te analyseren.

Inschatting van belasting en risico

Belasting en risico:

In deze studie zullen veiligheidsaspecten van het intraveneuze gebruik van bevacizumab-IRDye800CW worden verzameld en geëvalueerd. Op basis van preklinische experimenten, toxiciteit studies en onze eigen klinische ervaring met de eerste 38 patiënten ((NCT01508572, NCT01972373, NCT02113202, NCT02129933) worden er geen nadelige effecten verwacht van de tracer. Uiteraard is er een risico op een hypersensitiviteits/allergische reactie; om die reden worden de patiënten een uur lang geobserveerd. Daarnaast is een mogelijke bijwerking na tracertoediening een verhoogde bloeddruk. In hogere doseringen kunnen tevens andere bijwerkingen worden verwacht. In therapeutische dosering zijn gastrointestinale perforaties, bloedingen en wondheling stoornissen, tromboembolien en necrotische fascitis de ernstigste gerapporteerde bijwerkingen. Meest voorkomend zijn hypertensie, vermoeidheid, diarree en abdominale pijnklachten. Daarnaast werd in de eerste dose-escalatie studie met cetuximab-800cw een QT-tijd verlenging geobserveerd. De afspraak voor tracer toediening duurt in totaal één uur; patiënten worden na injectie een uur geobserveerd.

In dit protocol ondergaan patiënten optoakoestische- en fluorescentie endoscopie naast standaard surveillance endoscopie. De risico's verbonden aan deze procedure zijn vergelijkbaar met de minimale risico's verbonden aan een sigmoïdoscopie. Kleine adenomateuze poliepen zullen worden verwijderd en oppervlakkige biopsieën zullen worden genomen. Dit geeft een klein risico op bloedverlies, wat doorgaans spontaan ophoudt. In de relatief lage doseringen (therapeutisch = 5-15 mg/kg elke 2-3 weken) verwachten wij geen effect op de wondeling. De belasting van de patiënten wordt als matig ingeschat, gezien zij sowieso een surveillance endoscopie met poliepectomie van grote adenomen (>5mm) moeten ondergaan.

Voordelen:

Deze studie heeft geen persoonlijk voordeel voor de deelnemende patiënten.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
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)

- Patiënten met genetisch of klinisch bewezen Familiaire adenomateuze polyposis. Genetisch bewezen: APC-mutatie geïdentificeerd. Klinisch bewezen: meer dan 100 colorectale poliepen bij diagnose.
- Leeftijd 18-70 jaar.
- Geschreven informed consent.
- Adequaats voor follow-up.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Medische of psychiatrische aandoening die de patiënt's vermogen beperkt om informed consent te geven.
- Proctocolectomie.
- MutYH mutatie
- Gelijktijdige medische ziekte die niet onder controle is.
- Zwangerschap of borstvoeding. Documentatie van een negatieve zwangerschapstest moet beschikbaar zijn voor alle vruchtbare vrouwen (premenopausaal of 2 jaar na de menopauze met intacte voorplantingsorganen).
- Infusie reacties bij bevacizumab of andere monoclonale antilichamen
- Binnen 30 dagen geleden toediening van bevacizumab-800CW gehad
- Ongecontroleerde hypertensie met/zonder antihypertensiva gebruik

- Doormaken van MI, TIA, CVA, longembolie, ongecontroleerd hartfalen, significante leverziekte, onstabiele angina
- Gebruik van anticoagulantia met vitamine K antagonist
- Gebruik van klasse IA of klasse III anti-aritmica
- Verlengde QT-tijd op ECG (vooraf aan behandeling; mannen >440ms, vrouwen >450ms)
- Magnesium, kalium of calcium lager dan de ondergrens van normaal.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 15

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Een fiberbundel om near infrarood fluorescentie endoscopie en een spectroscopie probe (optioneel een

Registratie: Geregistreerd voor ander gebruik dan zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-08-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-11-2013

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2015
Soort:	Amendement
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	EUCTR2013-002490-22-NL
CCMO	NL45148.042.13