

Bijna-infrarood fluorescente moleculaire beeldvorming van adalimumab-800CW ter beoordeling van de aanwezigheid en verdeling van medicatie in ontstoken weefsel in inflammatoire darmziekten en reumatoïde artritis.

Gepubliceerd: 06-01-2021 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Primair kijken we naar de veiligheid van adalimumab-800CW in patiënten door de vitale parameters van de studie deelnemers na tracer injectie te monitoren en eventuele (ernstige) bijwerkingen te noteren. Tevens kijken we naar de haalbaarheid van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56363

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Moleculaire beeldvorming van adalimumab-800CW in IBD en reumatische ziekten

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen
- Auto-immuunziekten
- Synovia- en bursa-aandoeningen

Synoniemen aandoening

Chronische darmontstekingsziekte, reumatoïde artritis, spondyloartritis

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen
Overige ondersteuning: AbbVie inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: adalimumab, inflammatoire darmziekten, moleculaire beeldvorming, reumatische ziekten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Ter bepaling van de veiligheid van adlimumab-800CW in IBD en RA patienten middels het monitoren van vitale parameters omtrent tracer toediening een evaluatie van mogelijke (ernstige) bijwerkingen.
2. Ter bepaling van de haalbaarheid van het (intrinsieke) fluorescentie signaal van adalimumab-800CW zoals beoordeeld met fluorescente moleculaire endoscopie (IBD) / breedbeeld beeldvorming (RA) voor het vaststellen van lokale adalimumab-800CW concentraties en medicatie verdeling over de:
 - Darmmucosa in IBD
 - Synoviale gewricht in RA/SpA.

Secundaire uitkomstmaten

IBD cohort:

- Het kwantificeren van NIR fluorescentie signalen in vivo en ex vivo middels MDSFR/SFF spectroscopie metingen voor een 'intrinsiek' fluorescentie signaal;
- Het correleren en verifiëren van fluorescentie signalen in vivo met de pathologie van de bipten

RA/SpA cohort:

- Het kwantificeren van NIR fluorescentie signalen in vivo en ex vivo middels

MDSFR/SFF spectroscopie metingen voor een 'intrinsiek' fluorescentie signaal;

- Het correleren en verifiëren van fluorescentie signalen in vivo met de

aanwezigheid van anti-TNFα in de synoviale bipten (in de subgroep bij wie deze zijn afgenomen)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Inflammatoire darmziekten (IBD), reumatoïde artritis (RA) en Spondyloarthritis (SpA) zijn auto-immuunziekten die worden gekarakteriseerd door een chronisch, recidiverende ontsteking van respectievelijk het ileocolonische weefsel en het synovium. Een centrale rol binnen de pathogenese van de ziekten wordt vervuld door het pro-inflammatoire cytokine tumor necrosis factor alpha (TNFα).

Adalimumab is een humaan monoclonaal anti-TNF antilichaam dat wordt gebruikt voor het behandelen van patiënten met matig tot ernstig actieve IBD / RA / SpA. Echter, de mate van therapeutische (non-)respons op deze biological is variabel waarbij patiënten worden blootgesteld aan geassocieerde bijwerkingen terwijl de ontsteking verergert.

Er is daarom een behoefte om van te voren te kunnen voorspellen wie wel of niet op medicatie reageert en hoe eventueel medicatie dosering te titreren. Helaas hebben we tot nog toe onvoldoende informatie over de aanwezigheid en verdeling van het medicijn in het te behandelen ontstoken orgaan. Er is vanuit de literatuur steeds meer bewijs dat het van belang is om te weten of de medicatie daadwerkelijk aankomt in het beoogde ontstoken weefsel en zo ja, of dit in voldoende mate gebeurt. Van hieruit zou een beeld verkregen kunnen worden in welke mate therapeutische respons van een patiënt correleert aan lokale medicijn concentratie op weefsel niveau.

Om dit te kunnen bewerkstelligen, hebben we een tracer gecreëerd door adalimumab te conjugeren aan een fluorescente kleurstof (adalimumab-800CW). Zodoende zou een fluorescent signaal in het ontstoken weefsel kunnen worden gevisualiseerd en gekwantificeerd met speciale camera's en meetapparatuur. Wij verwachten dat de tracer adalimumab-800CW zal binden aan het TNFα in de mucosa/het synovium van de IBD/RA/SpA patiënt en zodoende een overzicht biedt van de verdeling van de medicatie in vivo door colocalisatie van het fluorescente signaal met zijn ligand mits deze in het weefsel aanwezig is. Daarom is het doel van dit onderzoek de toepasbaarheid van fluorescentie

moleculaire beeldvorming van adalimumab-800CW in IBD / RA / SpA patiënten te onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Primair kijken we naar de veiligheid van adalimumab-800CW in patiënten door de vitale parameters van de studie deelnemers na tracer injectie te monitoren en eventuele (ernstige) bijwerkingen te noteren.

Tevens kijken we naar de haalbaarheid van moleculaire fluorescentie beeldvorming van de tracer adalimumab-800CW ter visualisatie van medicatie distributie in vivo in IBD/RA/SpA patiënten.

Onderzoeksopzet

De betreffende studie is een non-gerandomiseerde, niet geblindeerd, prospectief monocentrum haalbaarheid onderzoek. Zowel IBD als RA/SpA patiënten zullen een intraveneuze bolusinjectie van adalimumab-800CW krijgen 2-4 dagen voor de fluorescente beeldvorming. Voor en na de bolusinjectie, zullen de vitale parameters worden gemonitord. Imaging zal worden verricht door middel van fluorescentie endoscopie (IBD) of een fluorescentie breedbeeld camera en MSOT (RA/SpA) voor detectie van fluorescentie. Het fluorescente signaal zal worden gekwantificeerd door MDSFR/SFF spectroscopie. Verder zullen bipten worden afgenomen van niet-ontstoken en ontstoken darmweefsel in IBD patiënten. Bij RA/SpA patiënten worden de fluorescentie imaging met spectroscopie metingen en MSOT zowel voor als na de tracer toediening worden uitgevoerd. Optioneel, kunnen de RA/SpA patiënten aanvullende toestemming verlenen voor het laten afnemen synoviale bipten met intra-articulaire spectroscopiemetingen. Een uitgebreide ex vivo procedure zal worden verricht voor tracer lokalisatie ter precieze correlatie met het in vivo geobserveerde signaal middels MDSFR/SFF spectroscopie, immunohistochemie, fluorescentie beeldvorming en fluorescentie microscopie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Twee tot vier dagen voor de procedures van fluorescente beeldvorming, krijgt de studie participant een intraveneuze injectie van de fluorescente tracer adalimumab-800CW. De eerste drie patiënten krijgen 4,5 mg adalimumab-800CW toegediend en de tweede groep van drie patiënten ontvangt 15 mg adalimumab-800CW. Na deze zes patiënten, zal er een interim analyse volgen dat gebaseerd is op veiligheidsparameters en de target-to-background ratio (TBR)/contrast-to-noise ratio (CNR) van het fluorescente signaal. Als deze deze factoren als positief worden geacht voor een van deze doses, dan zal de betreffende groep met negen patiënten worden uitgebreid. Indien de interim analyse voor een van deze doses onbevredigend blijkt, zal er een nieuwe groep van drie patiënten worden gevormd die 25 mg adalimumab-800CW ontvangt waarna de beste dosisgroep nog uitgebreid kan worden met zes patiënten. Groepen en interim analyse worden separaat gevormd en uitgevoerd per ziekte cohort (IBD/RA/SpA).

Inschatting van belasting en risico

De risico's van adalimumab-800CW voor de patient zijn verwaarloosbaar. Rondom de tracer toediening zal de patient zorgvuldig worden gemonitord. Deelnemers ontvangen een dosis van maximaal 25 mg adalimumab-800CW 2 tot 4 dagen voor de fluorescentie beeldvorming. Patiënten moeten een extra keer naar het ziekenhuis komen voor de toediening van de tracer. RA/SpA patiënten moeten hierna mogelijk nog extra komen voor de beeldvorming van de fluorescentie als er niet standaard nog een klinische bezoek gepland wordt. Bij IBD patiënten vindt het fluorescentie onderzoek tijdens de standaard klinische endoscopie plaats en zullen er extra biopsen worden genomen voor studiedoelinden. Er worden geen directe voordelen verwacht voor studie participanten.

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)

- Vastgestelde IBD, RA, SpA diagnose
 - Actieve ziekte
 - IBD: klinische activiteit als ten minste 'mild' beoordeeld volgens daartoe gevalideerde scorelijsten (zie onder) of biochemische actieve ziekte bij een calprotectine > 200 ug/g of hoger. a
 - RA / SpA: klinische actieve ziekte van ten minste 1 gewricht in de hand als beoordeeld door de reumatoloog.
 - Leeftijd van 18 jaar of ouder en mentaal competent
 - Geschreven informed consent
- IBD Patienten moeten reeds gepland staan voor een ileocolonosocopie vanwege een klinische indicatie

Voor vrouwen die nog potentieel fertiel zijn, die nog premenopauzaal zijn met intacte reproductieve organen of minder dan 2 jaar postmenopauzaal moeten:

- een negatieve zwangerschapstest hebben (bloed of urine)
- Kunnen verzekeren dat zij effectieve contraceptie gebruiken ten tijde van de studie of drie maanden erna.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Een vrouwelijke deelnemer die zwanger is of borstvoeding geeft.
- RA / SpA patiënten met een huidtype boven type 3 (Fitzpatrick scale) door haalbaarheid MDSFR/SFF spectroscopie metingen
- Medische of psychiatrische aandoeningen waardoor de patient geen informed consent kan geven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-06-2023
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	RA: een open-air fluorescentie camera;een MDSFR/SFF spectroscopie probe en MSOT. IBD: een klinische
Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	adalimumab-800CW
Generieke naam:	adalimumab-800CW

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2024

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2024
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	EUCTR2020-004405-31-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03938701
CCMO	NL75246.042.20