

Effecten van adalimumab op biomarkers in het synoviale weefsel van patienten met reumatoïde artritis

Gepubliceerd: 12-07-2007 Laatste bijgewerkt: 08-05-2024

Primair1. Bestuderen van veranderingen van het cellulaire infiltraat en genexpressie in seriële biopten van het synovium voor en na behandeling met adalimumab bij patiënten met actieve reumatoïde artritis Secundair1. Bepalen van de klinische...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON30623

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Geen verkorte titel

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

reuma, reumatoïde artritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anti-TNF alpha therapie, biomarkers, reumatoide artritis, synoviaal weefsel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Analyse van het cellulaire infiltraat in het synoviale weefsel dmv digitale beeldanalyse.

De volgende markers worden bestudeerd voor en na 8 weken behandeling:

- * CD3
- * CD4
- * CD8
- * CD22
- * CD68
- * CD163
- * MRP8
- * MRP14
- * CD38
- * CD55
- * CD15
- * IL-1
- * IL-6
- * TNFalpha
- * Tweak/ Fn14

Secundaire uitkomstmaten

Klinische respons zal worden bepaald na 8 en 16 weken behandeling,

gebruikmakend van de verandering in DAS28 en de EULAR respons criteria.

Bloed en weefselbiopten van ontstoken gewrichten zullen verzameld worden voor bepaling van cytokineproductie dmv immunohistochemie en PCR

Genexpressie van diverse genen in bloed en synoviaal weefsel zullen onderzocht worden dmv microarray.

Cellulaire reacties van synoviale cellen zullen worden bepaald dmv cytokine productie in verse biopten voor en na starten van de therapie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Reumatoïde artritis (RA) is een auto-immuun aandoening met een nog onopgehelderde etiologie die zich vooral manifesteert in het bewegingsapparaat. Omdat het gewrichtsweefsel de belangrijkste plaats van ontsteking is, kan hier de pathogenese het best bestudeerd worden. Door middel van de mini- (of zogenaamd) artroscopie kan op eenvoudige en veilige wijze op de polikliniek (ontstoken) gewrichtsweefsel verkregen worden.

Adalimumab is een van de TNF blokkerende medicijnen die op dit moment met succes gebruikt worden in de behandeling van RA. Het precieze werkingsmechanisme is niet duidelijk, met name de effecten op het synoviale weefsel zijn onderwerp van onderzoek. In dit onderzoek willen we de effecten van adalimumab op het ontstoken synoviale weefsel verder onderzoeken, door voor het starten van de therapie en na 8 weken behandeling synoviale biopten te nemen.

Doel van het onderzoek

Primair

1. Bestuderen van veranderingen van het cellulaire infiltraat en genexpressie in seriële biopten van het synovium voor en na behandeling met adalimumab bij patiënten met actieve reumatoïde artritis

Secundair

1. Bepalen van de klinische effectiviteit van adalimumab op de gewrichten.
2. Vergelijken van immunohistochemische analyse en cytokine expressie in weefselbiopten.
3. Meten van veranderingen in genexpressie in synovium biopten voor en na behandeling met adalimumab.

Onderzoeksopzet

Het betreft een monocenter, prospectieve fase IV studie naar de effecten van adalimumab op biologische markers in het doelorgaan het synovium van patiënten met actieve reumatoïde artritis. Er worden biopten genomen van het synovium voor start van behandeling en na 8 weken. De studie duurt 16 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Adalimumab (Humira®) is een volledig humane TNF-> blokker met een moleculair gewicht van 148 kD. Het geneesmiddel is geregistreerd voor de behandeling van volwassen reumatoïde artritis en wordt een keer in de twee weken (adalimumab 40 mg / 0,8 ml of placebo) subcutaan geïnjecteerd. Op twee momenten vindt een mini-artroscopie met het afnemen van synovium biopten plaats (voor en na 8 weken behandeling) onder steriele omstandigheden op de polikliniek.

Inschatting van belasting en risico

24 patiënten met reumatoïde artritis worden na screening en informed consent geïnccludeerd in de studie. Bij de studiebezoeken wordt de klinische ziekteactiviteit gemeten doormiddel van gewrichtsonderzoek, specifieke vragenlijsten en bloedonderzoek. Deze bezoeken duren gemiddeld 1 uur, waarbij het invullen van de vragenlijsten ongeveer 10 minuten van het consult in zal nemen.

Voor start van de behandeling worden synoviumbiopten afgenomen door middel van een mini-artroscopie. Dit onderzoek wordt over het algemeen goed verdragen. Er is een klein risico op complicaties, met name infecties. Dit risico is kleiner dan 0.3%.

Er wordt bloed afgenomen en ingevroren voor biomarker analyse op een later tijdstip. De totale bloedafname bedraagt 190 ml in 16 weken (ongeveer 38 ml per bezoek). Patiënten krijgen instructies voor toedienen van studiemedicatie subcutaan. Na 8 weken behandeling ondergaan patiënten dezelfde procedures als voor start van behandeling (inclusief mini-artroscopie). Na in totaal 16 weken (5 bezoeken) worden de patiënten voor de laatste maal poliklinisch gezien voor deze studie en kan * bij goed effect * de adalimumab behandeling bij hun eigen reumatoloog worden gecontinueerd.

Patienten worden met anti-TNF therapie behandeld volgens de geldende Nederlandse richtlijnen.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
Nederland

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
Nederland

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)

tussen 18 en 85 jaar oud
DAS28 $\geq$ 3.2
gebruik van methotrexaat (5-30 mg/week, minstens 28 dagen voor aanvang van de studie

stabiele dosis)

gebruik van NSAIDs en prednisolon , 10 mg is toegestaan, mits stabiele dosering minstens 28 dagen voor start van de studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

acute inflammatoire gewrichtsaandoening, anders dan reumatoïde artritis in voorgeschiedenis

Acuut trauma

Medicatie gebruik van een van onderstaande middelen, 60 dagen voor aanvang van deze trial: experimenteel medicijn, alkylerende middelen, antimetaboliëten, monoclonale antilichamen, groeifactoren of andere cytokines

Therapie 28 dagen voor aanvang van de studie met een van de volgende medicamenten: parenterale of intra articulaire corticosteroid injecties, orale corticosteroiden overeenkomend met de equivalent van meer dan 10 mg prednison per dag, gebruik van andere DMARDs dan methotrexaat

koorts

manifest chronisch hartfalen (stadium III of IV NYHA)

Onderzoeksofzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-01-2007
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Humira
Generieke naam:	Adalimumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2006-006895-39-NL
CCMO	NL15835.018.07