

Vershil in effect van adalumimab versus etanercept op apoptose van de huid.

Gepubliceerd: 02-05-2007 Laatste bijgewerkt: 24-08-2024

Recent is door toeval bekend geworden dat patiënten welke vanwege gewrichtsontstekingen bij PsA behandeld werden met een TNF blokker ook een zeer sterke verbetering van de aangedane huid lieten zien. Waarom de huid zo sterk verbeterd is echter...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON30655

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

adalumimab versus etanercept; apoptose van de huid.

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Gewrichtsaandoeningen
- Huid- en onderhuidswaefsel-aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

psoriasis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Abbott,unrestricted grant ABBOTT

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: adalumimab, apoptosis, etanercept, psoriasis, T-cellen, TNF-alpha

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Eindpunten van de studie

Primair:

Het vaststellen van de mate van apoptose en het vastleggen welk celtype in apoptose gaat; keratinocyten, infiltrerende T-cellen of macrofagen in huidbiopten van de aangedane huid voor en na behandeling met etanercept versus adalumimab:

1. verandering in omvang en aard (welke cellen) van het infiltraat vastgelegd met digitale beeld analyse
2. verandering in omvang en aard van apoptotische cellen vastgelegd met digitale beeld analyse

Secundaire uitkomstmaten

Secundair:

klinische verbetering;

1. afname van de huidafwijkingen (PASI huidscore)
2. afname van de artritisactiviteit (DAS (Disease Activity Score) response criteria)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Arthritis Psoriatica (PsA) is een chronische aandoening gekenmerkt door een ontsteking in de huid en gewrichtsontsteking. Recentelijk is bekend geworden dat het immuunsysteem een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van deze aandoening. De ontsteking in de huid wordt gekenmerkt door een hyperproliferatie van keratinocyten met als gevolg het ontstaan van de kenmerkende plaques. Keratinocyten, macrofagen, dendritische cellen en T-cellen spelen een belangrijke rol bij het ontstaan van deze ontsteking. Een belangrijke mediator hierbij is TNF-alpha.

TNF-alpha verhoogd de keratinocyt proliferatie in vitro, daarnaast induceert het de opregulatie van cytokines en adhesiemoleculen. Dit heeft tot gevolg dat er autoantigeen specifieke T-cellen positieve cellen migreren naar de huid. Bij deze migratie zijn een tal van factoren betrokken; E-selectine, chemokines en chemokine receptoren en factoren betrokken bij de leukocyt interactie met het endotheel.

Naast de belangrijke rol van TNF-alpha bij processen van cel activatie en migratie is TNF-alpha ook nauw betrokken bij de geprogrammeerde celdood (apoptosis). TNF-alpha stimuleert apoptosis door te binden aan de TNF-1 receptor. De preventie van dit mechanisme zou kunnen leiden tot inhibitie van apoptosis en daarmee leiden tot een langere levensduur van keratinocyten leidend tot het ontstaan van plaques. Tot nu toe is verondersteld dat de regulatie van keratinocyten mede bepaald wordt door celdeling en apoptosis. In diverse studies is inmiddels aangetoond dat er een afwijkende expressie is van moleculen betrokken bij apoptosis in de huid van patienten met Arthritis Psoriatica. Alhoewel andere studies dit niet konden bevestigen.

Doel van het onderzoek

Recent is door toeval bekend geworden dat patienten welke vanwege gewrichtsontstekingen bij PsA behandelt werden met een TNF blokker ook een zeer sterke verbetering van de aangedane huid lieten zien. Waarom de huid zo sterk verbetert is echter grotendeels nog onbekend. Daarnaast is recent bekend geworden dat adalumimab (monoclonaal antilichaam tegen TNF) een beter effect heeft op de huid dan etanercept (receptor van TNF).

Het doel van de huidige studie is in huidbiopten het effect van TNF blokkade te bestuderen op de cellulaire infiltraten en apoptosis (geprogrammeerde celdood) in de huid. Daarnaast wordt gekeken naar het verschil tussen adalumimab en etanercept. Dit wordt gemeten in patienten die op grond van het persisteren van ziekteactiviteit onder de standaard methotrexaat in combinatie met etanercept behandeling in aanmerking komen voor adalumimab, een nieuw TNF blokkerend middelen welke wellicht een beter effect heeft op de huid. Aangezien er een snel effect is van TNF blokkade op de huid willen we huidbiopten nemen voorafgaand aan de behandeling met adalumimab en 24 uur na en 7 dagen na start van de behandeling.

We verwachten dat we hiermee meer inzicht krijgen in de pathogenetische mechanismen welke betrokken zijn bij de genezing van de huid.

Onderzoeksopzet

De huidige studie betreft een pilot studie. Wij streven naar de inclusie van 6-10 patienten.

Als primair eindpunt zal er worden gekeken naar de mate van apoptosis en infiltratie van cellen in de huid kwantitatief vastgelegd.

Wij verwachten dat de patienten zeer geringe tot geen hinder zullen ondervinden van de te nemen huidbiopten door te zorgen voor adequate pijnstilling. De belasting voor de patienten zal vooral liggen in het 2 maal extra polikliniek bezoek.

Inschatting van belasting en risico

Belasting en voordelen voor de patient

De belasting voor u zit met name in het ondergaan van de drie huidbiopten, de extra controles en de afname van een extra buisje bloed tijdens de reguliere afname bij het standaard polikliniek bezoek. Voor u zal er geen direct voordeel zijn van het onderzoek. Wel hopen we dat door het doen van dit onderzoek meer inzicht krijgen in het ontstaan van de huidafwijkingen. Deze inzichten kunnen helpen bij het ontwikkelen van nieuwe effectieve therapiën.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Postbus 30.001
9700 RB Groningen
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Postbus 30.001
9700 RB Groningen
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)

1. Mannen en vrouwen ouder dan 18 jaar en jonger dan 75 jaar
2. Diagnose van artritis psoriatica met betrokkenheid van perifere gewrichten
3. Falen op etanercept gemeten met PASI-score en DAS-score
4. Actieve ziekte ondanks behandeling met methotrexaat MTX groter of gelijk aan 15 mg/wk in stabiele dosis gedurende 2 maanden wat betreft a (actieve arthritis) als b (huidafwijkingen):
 - a. arthritisactiviteit: voldoen aan de volgende criteria:
 - 3 of meer gezwollen gewrichten en/ of meer dan 3 pijnlijke gewrichten
 - en
 - BSE groter of gelijk aan 28, of
 - CRP groter of gelijk aan 15, of
 - een ochtendstijfheid van meer dan 45 minuten
- b. huidbetrokkenheid ondanks MTX- en etanercept behandeling groter of gelijk aan 15 mg/wk
5. Bij gebruik van corticosteroiden (max 10 mg/dag) en NSAID*s stabiele doseringen gedurende 4 weken voorafgaande aan de studie.
6. Ondertekend informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Reumatoïde artritis of andere autoimmuun-inflammatoire aandoeningen.
2. Zwangerschap / borstvoeding.
3. TBC/ hepatitis b of c en andere chronische infecties.
4. Contraindicaties voor TNF-alpha zoals een maligniteit of een chronisch demyeliniserende aandoening.
5. Geen (toestemming verleend voor) deelname aan een andere studie.
6. Geen PUVA of vitamine D behandeling gedurende 1 maand voorafgaand en tijdens de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 02-05-2007

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Enbrel

Generieke naam: etanercept

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Humira

Generieke naam: adalimumab

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-05-2007

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	EUCTR2007-000136-45-NL
CCMO	NL14891.042.07