

Het beloop van de ziekte-activiteit, infliximab- en anti-infliximab-serumconcentraties tussen twee reguliere infliximabgiften bij patiënten met reumatoïde artritis

Gepubliceerd: 20-05-2008 Laatste bijgewerkt: 07-05-2024

Primaire onderzoeksvraag:- Is de ziekte-activiteit op de helft van het infuusinterval significant lager in vergelijking tot het begin van het infuus en significant hoger op het eind van het infuusinterval? Secundaire onderzoeksvragen:- Wat is relatie...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Gewrichtsaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON31619

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Ziekte-activiteit en (anti)infiximabspiegels tussen twee infliximabgiften

Aandoening

- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Rheumatoïde Arthritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sint Maartenskliniek

Overige ondersteuning: Sint Maartenskliniek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Infliximab, Pharmacodynamiek, Pharmacokinetiek, Ziekte-activiteit

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

DAS28

Secundaire uitkomstmaten

infliximabconcentratie serumconcentratie en anti-infliximab serumconcentratie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Infliximab is een chimeer humaan IgG1-muis Fc monoklonaal antilichaam (mAb) dat tumor necrosis factor alpha (α) bindt en inactieveert. Infliximab is geregistreerd voor diverse chronische ontstekingsziekten: reumatoïde artritis, de ziekte van Crohn (CD), colitis ulcerosa, de ziekte van Bechterew (spondylitis ankylopoietica), artritis psoriatica en psoriasis.

Ondanks de belangrijke bijdrage die infliximab en andere biologicals leveren aan de behandeling van RA, moet ongeveer 30-41% van de infliximab-gebruikers binnen een jaar met dit geneesmiddel vanwege een te beperkt effect of bijwerkingen stoppen.[1,2] Wanneer scherpe behandeldoelen worden gesteld zoals bereiken van lage ziekteactiviteit lijkt het aannemelijk dat deze uitvalspercentages alleen maar zullen toenemen. Tijdige opsporing van mensen die niet goed reageren op infliximab is wenselijk, om zo de kans op snelle adequate behandeling te vergroten.

Daarnaast krijgt 22-51% van alle infliximabgebruikers binnen een jaar een hogere dosis infliximab ($>3\text{mg/kg}$ per 8 weken).[3,4] Echter, op basis van de twee belangrijkste registratiestudies (ASPIRE en ATTRACT) lijkt niet meer dan ten hoogste 17% van de patiënten deze verhoging nodig te hebben. [3,4] Bovendien blijkt uit een afbouwstudie die recent in ons ziekenhuis is uitgevoerd, dat slechts 6% van de geïncludeerde patiënten die werden behandeld

met een hogere dosering deze daadwerkelijk nodig hadden. [5] Ook hier geldt dat objectivering van de patiënten die een verhoogde infliximab dosis daadwerkelijk nodig hebben, de doelmatigheid van de behandeling verhoogt.

Tijdige opsporing van zowel non-responders als mensen die een verhoogde infliximab dosis nodig hebben lijkt dus essentieel om mensen vroegtijdig efficiënt te kunnen behandelen, bijwerkingen te beperken en doelmatige farmacotherapie te bedrijven. Een tweetal strategieën kunnen worden ingezet om te zorgen dat patiënten met onvoldoende effect snel worden omgezet naar een effectieve behandeling en dat in patiënten met een goed effect de laagst mogelijke dosering wordt gegeven: 1) doseren op de ziekte-activiteit en 2) het gebruik van farmacokinetische parameters.

1) Individueel doseren op basis van ziekte-activiteit

Een geïndividualiseerde behandeling op basis van klinische ziekteactiviteit meting, stellen van objectieve doelen én gebruik van een voorschrijfprotocol om die doelen te halen kan er voor zorgen dat non-responders en responders zo snel mogelijk geïdentificeerd worden en dat niet doelmatige behandelingen (doorbehandelen ondanks hoge ziekteactiviteit) voorkomen worden. Bovendien zou een geïndividualiseerde behandeling er toe kunnen leiden dat dosisaanpassingen van infliximab doelmatiger toegepast worden. Zo laat een eerdere studie zien dat het doseren van adalimumab op basis van de ziekte-activiteit (DAS28), de toegepaste dosering verlaagt terwijl het effect hetzelfde blijft.[6] Deze bevindingen worden bevestigd in de eerder genoemde infliximabafbouwstudie waarbij door DAS-gestuurd behandelen 94% van de patiënten een lagere dosis infliximab kon krijgen zonder dat hierbij de ziekte-activiteit toenam.

2) Gebruik van farmacokinetische parameters om onder- en overbehandeling te voorkómen

Naast klinimetrische gegevens kunnen mogelijk ook farmacokinetische parameters bijdragen aan een optimalere behandeling met infliximab. Met name bij patiënten met een lage ziekteactiviteit - die zonder farmacokinetische informatie op basis van ziekteactiviteit ongewijzigd doorbehandeld zouden worden - zou het van belang kunnen zijn om hele hoge spiegels (overbehandeling) of juist hele lage spiegels (onnodige behandeling) te kunnen identificeren. Uit verschillende studies is gebleken dat de farmacokinetiek van infliximab grote variatie vertoont tussen individuele RA en CD patiënten [3,7] . Echter, er blijkt wel een relatie te bestaan tussen lage serum infliximab dalconcentraties (met name spiegels onder 1mg/l) en gebrek aan klinisch effect [3,8,9]. Daarnaast is in patiënten met CD een positieve correlatie gevonden tussen de serum infliximab dalconcentratie, bepaald op 4 weken na toediening, en de duur van de respons [7].

Een van de redenen waarom de infliximab-klaring grote interindividuele verschillen vertoont, ligt in het feit dat 8-43% van de mensen die infliximab bij RA krijgen anti-infliximab-antilichamen (Human AntiChimeric Antibodies *HACA*s*) vormt. [10,11,12] Data bij CD en bij RA laten zien dat mensen die antilichamen produceren een kortere responsduur hebben en meer kans hebben op

infuusreacties[7]. Ook het gebruik van hogere doses zou gedeeltelijk verklaard kunnen worden door HACA-vorming.

Op dit moment loopt er binnen de Sint Maartenskliniek een cohortonderzoek waarin de behandelbeslissingen met infliximab geobjectiveerd worden genomen met behulp van de DAS28, vooraf vastgestelde behandeldoelen en een voorschrijfprotocol. Het effect van de infliximab op de DAS28 wordt vastgelegd, waarna de DAS28 uitgangspunt is voor verdere behandelbeslissingen (interval verlengen, interval verkorten en staken van de infliximab). Tevens wordt bij alle patiënten serum afgenomen om te onderzoeken op welke momenten kennis over de dalspiegels (anti)infiximab meerwaarde heeft boven klinische parameters.

Hoewel er cross-sectionele data zijn die een relatie tussen ziekteactiviteit en de kinetiek van infliximab laten zien, zijn er echter geen longitudinale gegevens over de relatie tussen farmacokinetiek en ziekteactiviteit. Hierdoor is het onduidelijk welk moment het meest geschikt is om de ziekte-activiteit en/of (anti-)infiximabspiegels te bepalen. Het meest praktische moment om gegevens te verzamelen voor geïndividualiseerde behandeling is het moment wanneer het infliximab infuus wordt toegediend, het meten van een dalspiegel. Dit lijkt ook rationeel gezien de waarschijnlijke relatie tussen effect en minimale serumconcentratie van infliximab.

Echter, omdat infliximab om de 4-8 weken gegeven wordt, is het goed mogelijk dat zowel de ziekteactiviteit in deze periode wezenlijk verschilt van de dalmeting. Zo is het niet bekend of de DAS28 stijgt gedurende het infusie-interval door de steeds lager wordende infliximabspiegel. Daarnaast is het ook onvoldoende bekend op welk moment na infusie eventueel anti-infiximab-antistoffen er voor zorgen dat de infliximabspiegel daalt en hoe snel de DAS28 weer op deze subtherapeutische spiegels reageert.

Deze observationele studie beschrijft daarom de relatie tussen de verstreken tijd na het infliximabinfuus, de infliximab spiegels / HACA spiegels en de ziekteactiviteit gemeten met de DAS28 score.

Doel van het onderzoek

Primaire onderzoeksvraag:

- Is de ziekte-activiteit op de helft van het infuusinterval significant lager in vergelijking tot het begin van het infuus en significant hoger op het eind van het infuusinterval?

Secundaire onderzoeksvragen:

- Wat is relatie tussen de infliximab plasma spiegel en de ziekte-activiteit?
- Hoe verloopt de anti-infiximab-antistof-vorming in de tijd en wat is de invloed hiervan op de ziekte-activiteit?

Onderzoeksopzet

Observationele, open-label farmacokinetiek-farmacodynamiek cohortstudie

Inschatting van belasting en risico

Dit onderzoek wordt gedaan bij patienten die reeds worden behandeld met infliximab voor RA; een indicatie waar infliximab voor geregistreerd is. Onderdeel van de standaardbehandeling is het bepalen van de DAS28 voorafgaand aan elk infuus. ook wordt er voorafgaand aan elk infuus standaard bloed afgenomen.

Dit onderzoek loopt gedurende 1 infusie-interval. Voor dit onderzoek zal er 1 uur na het infuus extra bloed worden afgenomen. Daarnaast zal er op 50% van het infuusinterval en op 75% van het infuusinterval een extra DAS28 worden bepaald en zal er dan een extra buis bloed worden afgenomen.

Contactpersonen

Publiek

Sint Maartenskliniek

Hengstdal 3
6522JV NIJMEGEN
Nederland

Wetenschappelijk

Sint Maartenskliniek

Hengstdal 3
6522JV NIJMEGEN
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)

Patienten met ACR1987 criteria RA
die minimaal 3 maanden worden behandeld met infliximab

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Naast de officiële contra-indicaties volgens de SmPC zijn er geen andere contra-indicaties

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-03-2008
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Soort:

Eerste indiening

Toetsingscommissie:

CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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
CCMO	NL20709.091.08