

Anti-CD20 voor de herbehandeling van het primaire syndroom van Sjögren in patiënten die geïncludeerd zijn in de placebo gecontroleerde dubbelblinde rituximab studie

Gepubliceerd: 12-12-2008 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Evaluatie van het effect van herbehandeling met rituximab bij 20 patiënten met primaire SS, en het evalueren van het intra-individuele effect van rituximab in vergelijking tot placebo, bij patiënten die eerder placebo ontvingen in de dubbel blind...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON32498

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Anti-CD 20 voor herbehandeling in het primaire syndroom van Sjögren

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

geen synoniem beschikbaar

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Roche Nederland BV. Postbus 44 Woerden

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anti-CD20, herbehandeling, rituximab, syndroom van Sjögren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

* Gestimuleerde speekselklier functie (submandibulair / sublingual en parotis speeksel, gestimuleerd)

Secundaire uitkomstmaten

- * Functionele parameters
- * Laboratorium parameters
- * Subjectieve parameters
- * Histologische /Moleculaire parameters

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het syndroom van Sjögren (SS) is een chronische inflammatoire en lymfoproliferatieve aandoening, welke gekarakteriseerd wordt door een lymfocyttaire infiltratie van de exocriene klieren, vooral de speeksel- en traanklieren. De belangrijkste klinische verschijnselen zijn droge ogen (keratoconjunctivitis sicca) en droge mond (xerostomia). Daarnaast kunnen meerdere extraglandulaire manifestaties optreden, zoals neuropathie, artritis, vermoeidheid, vasculitis en nier- of long betrokkenheid.

SS wordt gekenmerkt door een verhoogde B-cel activiteit, wat resulteert in de productie van autoantilichamen en hypergammaglobulinemie. Daarnaast is SS geassocieerd met een verhoogd risico op B-cel lymfomen.

Rituximab is een genetisch geconstrueerd chimerisch muis/humaan monoclonaal antilichaam dat zich bindt aan het B cel oppervlakte antigeen CD20, leidt tot een snelle B cel depletie en kan resulteren in een afname van de ziekte

activiteit van SS.

In 2005 werd door onze groep een fase II studie verricht welke liet zien dat rituximab effectief was in de behandeling van primaire SS (1). Momenteel wordt in ons centrum een dubbel blinde gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie uitgevoerd. In deze studie zijn 20 patiënten behandeld met rituximab en 10 patiënten met placebo. 1 patiënt ontwikkelde milde serumziekte welke goed reageerde op corticosteroiden. De interim analyse tot en met 24 weken liet een verbetering van zowel de objectieve als de subjectieve variabelen zien in de rituximab groep ten opzichte van de placebo groep. Echter, de data bij 48 weken follow-up zijn nog niet beschikbaar.

In reumatoïde artritis en in systemische lupus erythematosus heeft herhaaldelijke behandeling met rituximab geresulteerd in goede respons.(2-4). Omdat het effect van herbehandeling met rituximab in primaire SS niet goed bekend is, wordt een fase II studie verricht, waarin patiënten die eerder behandeld werden met rituximab op nieuw behandeld worden met rituximab. Bovendien, worden patiënten die eerder placebo hebben ontvangen ook behandeld met rituximab, om zo het intra-individuele effect van rituximab ten opzichte van placebo te evalueren.

Doel van het onderzoek

Evaluatie van het effect van herbehandeling met rituximab bij 20 patiënten met primaire SS, en het evalueren van het intra-individuele effect van rituximab in vergelijking tot placebo, bij patiënten die eerder placebo ontvingen in de dubbel blind gerandomiseerde placebo gecontroleerde rituximab studie.

Onderzoeksopzet

Fase II studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Rituximab infusie (1000 mg), intraveneuze infusie met 100 mg methylprednisolone voorafgaand aan infuus met rituximab, samen met 60 mg prednisolon per dag op dag 2, 3, 16 en 17, 30 mg prednisolon per dag op dag 4, 5, 18 en 19 en 15 mg prednisolon per dag op dag 6 en 20.

Inschatting van belasting en risico

De totale studieduur van deze studie is 68 weken. Patiënten worden gezien door hun behandelende artsen (reumatoloog, oogarts, kaakchirurg) voorafgaand aan de studie en op week 16, 24, 36, 48 en 68. Rituximab wordt per infusie toegediend op dag 1 en 15. Tijdens deze bezoeken wordt bloed voor onderzoek (43ml) verkregen uit het infuus en is extra venapunctie niet nodig.

Een parotis biopsie wordt verricht voorafgaande aan de studie bij patiënten die in de dubbel blind gerandomiseerde placebo gecontroleerde rituximab studie

behandeld werden met rituximab en na 16 weken bij de patiënten die met placebo werden behandeld in deze studie.

Het afnemen van een parotis biopsie gebeurt tijdens een kleine ingreep onder plaatselijke verdoving, welke ongeveer 15 minuten duurt. Het litteken bevindt zich achter de oorlel en geneest vrijwel altijd zonder complicaties. Op deze wijze zijn alle patiënten 3 keer aan een biopsie onderworpen (2 x eerder in placebogecontroleerde studie).

De bezoeken aan de reumatoloog, de oogarts en de kaakchirurg worden gepland op dezelfde dag. Elke bezoek duurt ongeveer 20 minuten. Patiënten worden onderworpen aan een anamnese, lichamelijk onderzoek, bloedafname (43 ml), oogtesten en speekselklierfunctie onderzoek. Daarnaast krijgen patiënten een vragenlijst mee, aangaande symptomen van de ziekte, vermoeidheid en kwaliteit van leven.

In het reguliere follow-up protocol brengen patiënten ongeveer 1-2 bezoeken aan de hierboven beschreven specialisten. Bij deze bezoeken worden dezelfde testen gedaan als in dit onderzoeksprotocol. Dit komt dus neer op 4 extra follow-up bezoeken in deze studie.

Ervaring binnen de oncologie heeft aangetoond dat rituximab goed verdragen wordt met een milde tot gemiddelde infusie reactie als meest voorkomende bijwerking welke goed reageerde op corticosteroïden (5).

Ook in reumatoïde artritis waren infusie gerelateerde bijwerkingen het meest voorkomend, o.a. pruritis, jeuk, koorts, urticaria/huiduitslag, rillingen, pyrexie, stijfheid, niezen, angio oedeem, irritatie van de keel, hoesten, bronchspasmen, hypotensie en hypertensie (2).

Keystone (2) verrichtten een open-label extion analyse in patiënten met actieve reumatoïde artritis. In totaal werden 1039 patiënten met actieve reumatoïde artritis herhaaldelijk behandeld met rituximab. De meest voorkomende bijwerking was milde tot matige infusie reactie, waarop de kans afnam bij herhaalde infusie. Het aantal ernstige infecties na 1 behandeling (5.1 per 100 patient-jaren) bleef stabiel bij additionele behandelingen. Geconcludeerd werd dat patiënten met reumatoïde arthrititis behandeld met meerdere achtereenvolgende behandelingen met rituximab een goede respons hadden zonder dat er nieuwe bijwerkingen optraden. Er zijn geen redenen om aan te nemen waarom dit niet zou gelden voor primaire SS patiënten.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

PO box 30.001
9700 RB Groningen

NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

PO box 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)

- * Gestimuleerd *whole saliva * secretie $\geq 0,15$ ml/min
- * Mannen of vrouwen * 18 jaar
- * Primair syndroom van sjogren volgens gereviseerde Europese-US
- * Positieve autoantilichamen (IgM-Rf *10 en SS-A en/of SS-B)
- * Parotisklierbiopsie (paraffine materiaal en vriesweefsel) met karakteristieke kenmerken van het syndroom van sjogren verricht ten tijde van inclusie (niet langer dan 24 maanden geleden)
- * Gebruik van betrouwbare anticonceptie gedurende de eerste 48 weken van de studie
- * Getekend *informed consent* formulier

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Aanwezigheid van andere bindweefselziekten
- * Eerdere behandeling met anti-TNF of andere monoclonale antilichamen dan rituximab

- * Gebruik van prednison, hydroxychloroquine minder dan 1 maand geleden
- * Gebruik van MTX, cyclophosphamide, cyclosporine, azathioprine en andere DMARDS minder dan 6 maanden geleden
- * Serum kreatine > 2.8 mg/dl (250 μ mol/l)
- * ASAT of ALAT meer dan 1.5 x boven de normale range
- * Hb < 9 g/dl (5.6 mmol/l) voor mannen en 8.5 g/dl (5.3 mmol/l) voor vrouwen
- * Neutrofiele granulocyten minder dan 0.5 x 10⁹/l
- * Thrombocyten minder dan 50 x 10⁹/l
- * Positieve zwangerschapstest of borstvoeding
- * Alcohol abusue in de voorgeschiedenis
- * Ernstige infecties
- * Onderliggend cardiaal, pulmonaal, metabool, renal of gastrointestinaal lijden, chronische of latente infectieuze aandoeningen, of immuun deficiëntie welke de patiënt een onacceptabel verhoogd risico geven bij participatie in de studie.
- * Maligniteiten in de voorgeschiedenis met uitzondering van compleet geresecceerde basaal cel carcinomen van de huid

Onderzoeksoepzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-09-2008
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MabThera
Generieke naam:	rituximab

Registratie:

Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

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	EUCTR2008-004664-39-NL
CCMO	NL24270.042.08