

Kan het verschil in expressie van erfelijk materiaal van patiënten met reumatoïde artritis de klinische respons op glucocorticoiden verklaren?

Gepubliceerd: 19-05-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Ons doel is om in de toekomst patiënten die niet of minder reageren op GC aan de hand van een lijst van markers te kunnen identificeren voordat de therapie gestart wordt, om onnodige behandeling en het daarmee potentieel geassocieerde optreden van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON35438

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Gen expressie van Glucocorticoid respons in RA patiënten

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Auto-immuunziekten
- Botafwijkingen (excl. congenitaal en breuken)

Synoniemen aandoening

reuma, reumatoïde artritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Reumafonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gene profiling, Glucocorticoid, Reumatoïde artritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Een lijst van markers/genen, waarvan de expressie in monocyten en/ of T cellen van GC-responders verschilt in vergelijking met GC nonresponders.

Secundaire uitkomstmaten

Een lijst van markers/genen, waarvan de expressie in monocyten en/of T cellen verschilt tussen patienten, die bijwerkingen ontwikkelen vs. patienten, die geen bijwerkingen krijgen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Reumatoïde artritis (RA) is een chronische auto-immuun ziekte die wordt gekenmerkt door ontsteking en schade van gewrichten. Genezing is vooralsnog niet mogelijk. In aanvulling op de bekende DMARD medicatie (zoals MTX) en de biologicals (zoals anti-TNF α) worden ook corticosteroïden (glucocorticoïden; GC) veelvuldig gebruikt in de behandeling van RA. Deze relatief goedkope medicatie is bewezen effectief in het onderdrukken van ontsteking en beperken van gewrichtsschade. Bekende bijwerkingen van prednisontherapie zijn vooral van metabole aard, bv. steroid geïnduceerde diabetes mellitus en lipidstofwisselingstoornissen. Het is verder bekend dat een kwart tot een derde van RA patiënten geen of niet voldoende effect op prednisontherapie tonen en dus als GC nonresponders gelden. Totdat een (ontbrekend) effect van de GC-medicatie klinisch geëvalueerd wordt, zijn deze patienten dus aan een potentieel schadelijk medicatie blootgesteld. Om dus een ineffectieve therapie met bijwerkingen te voorkomen is het wenselijk patienten die geen baat zullen

hebben bij GC therapie van tevoren te identificeren.

Doel van het onderzoek

Ons doel is om in de toekomst patienten die niet of minder reageren op GC aan de hand van een lijst van markers te kunnen identificeren voordat de therapie gestart wordt, om onnodige behandeling en het daarmee potentieel geassocieerde optreden van bijwerkingen te voorkomen.

Onderzoeksopzet

Om een lijst met markers (proteinen) voor het voorspellen van klinische effectiviteit te vinden, is het nodig een groot aantal mogelijke proteïnen tegelijk in een grote populatie te onderzoeken om slechts een paar, die verschillen tussen GC responders en nonresponders, te kunnen karakteriseren. Echter is het testen van een groot aantal potentiële markers in een groot cohort niet haalbaar. Daarom willen we een relatief nieuwe strategie toepassen om van tevoren een selectie te maken van potentiële markers.

Hiervoor gaan we een beperkt aantal patiënten, die in onze klinische praktijk GC-therapie ontvangen, door hun klinische beloop als responders (klinische parameter: verbetering van DAS28 score volgens EULAR reponse criteria) of als non-responders (klinische parameter: geen/onvoldoende verbetering van DAS28 score volgens EULAR reponse criteria) karakteriseren. Wij zullen beide vormen van GC-therapie zoals in onze praktijk gehandhaafd, dus stootkuur en orale therapie, onderzoeken.

Zowel van 10 orale- GC-therapie responders en 10 orale-GC-nonresponders als van 10 stootkuur-GC-therapie responders en 10 stootkuur-GC-nonresponders (dus in totaal 2x 40 patienten) zal de genexpressie van T cellen en monocytën onderzocht worden voor en na toediening van GC. Door m-RNA microarraytechniek is het verschil in aan- dan wel uit-geschakelde genen tussen GC-responders en GC-nonresponders op mRNA niveau te zien. Door het analyseprogramma (SAM, treeview) wordt uit de data van deze microarray cDNA-chips een lijst opgesteld, van genen die verschillend tot expressie komen in GC responders in vergelijking met GC nonresponders. Die lijst wordt vervolgens door de onderzoeker geëvalueerd op basis van mate van het verschil van genexpressie (bv het verschil van de enkele expressiewaarden en de significantie waarden) maar ook qua praktische haalbaarheid voor toekomstige testen. (bv: is er een antistof verkrijgbaar tegen het proteïne, wiens genexpressie verhoogd is?). Tenslotte wordt van de oorspronkelijke lijst door de onderzoeker op basis van de bovengenoemde criteria een selectie van enkele genen gemaakt, die vervolgens middels RT-PCR of proteïnessays in dezelfde patienten geëvalueerd wordt. Geselecteerde en geëvalueerde markers worden dan in een nieuwe, korte lijst samengevat. Deze zal vervolgens in een groot toekomstig cohort van RA patiënten die starten met GC gevalideerd worden op de voorspellende waarde voor klinische effectiviteit. De resultaten zullen uiteindelijk leiden tot een GC behandelingschema gericht op de individuele patiënt.

Inschatting van belasting en risico

Er is geen extra belasting of risico voor de patient, omdat de patienten volgens dagelijkse klinische praktijk worden behandeld en er geen toegevoegde behandeling voor het onderzoek plaats vindt.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
3584CX Utrecht
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
3584CX Utrecht
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)

Klinische indicatie voor Glucocorticoid therapie, in hoge dosering (Cohort A) of in lage dosering (Cohort B), gebaseerd op de klinische inschatting van de behandelende arts.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Klinische contraindicaties voor GC therapie zoals gebruikelijk op onze polikliniek
- 2) Verandering van (DMARD) medicatie in de laatste maand
- 3) GC behandeling in de laatste maand in beide cohorten.

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 30-07-2009

Aantal proefpersonen: 80

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-05-2009

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-04-2010
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	NL24429.041.08