

Een open-label onderzoek naar de effecten van een nieuw ontstekingsremmend geneesmiddel (ARA 290) in patiënten met reumatoïde artritis.

Gepubliceerd: 20-12-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Dit is een proof of principle study met een open label karakter, bij 14 patiënten. Het doel van het onderzoek is om de effectiviteit en veiligheid van ARA 290 in patiënten met actieve reumatoïde artritis te onderzoeken. Om de effectiviteit te...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36765

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ARARA

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

reumatoïde artritis/reuma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ARAIM pharmaceuticals (verstrekking medicatie, geen financiële ondersteuning), De onderzoeksmedicatie zal verstrekt worden door ARAIM pharmaceuticals.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: behandeling, reumatoïde artritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Effectiviteit:

Ziekteactiviteit, gemeten met de Disease Activity Score, een composite index die berekend wordt op basis van aantal en ernst van pijnlijke gewrichten (van 53 gewrichten), aantal gezwollen gewrichten (van 44 gewrichten), bezinking en de beoordeling van de patient van zijn of haar algemene gezondheid op een visual analogue scale (0mm= best possible, 100mm= worst possible).

Pijn, patient beoordeelt de pijn op een visual analogue scale (0mm=no pain, 100mm= worst pain possible).

Functioneren, gemeten met een gevalideerde vragenlijst: de Nederlandse versie van de Health Assessment Questionnaire.

Gezondheid en welzijn, gemeten met de Short Form 36 vragenlijst.

Symptomen van depressie, gemeten met de Beck Depression Inventory-II vragenlijst.

Systemische inflammatie, laboratoriumonderzoek: bezinking, CRP, en bij verhoogd CRP eventuele nabepaling uit spijtserum (TNF, IL-1, IL-6, IL10)

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheid, beoordeling van bijwerkingen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Reumatoïde artritis (RA) is een chronische inflammatoire ziekte met een prevalentie van 1%. Patienten presenteren zich met symmetrische zwelling van de gewrichten en systemische inflammatie. Onvoldoende behandelde RA leidt tot ernstige schade aan de gewrichten, verminderd functioneren en comorbiditeit. RA is geassocieerd met een verhoogde mortaliteit en een verlaagde levensverwachting. Cardiovasculaire ziekte is een van de belangrijkste doodsoorzaken in RA. Actieve inflammatie is een belangrijke voorspeller van cardiovasculair gerelateerd overlijden.

In de afgelopen decennia is de hoeveelheid aan verschillende medicatie om RA te behandelen substantieel uitgebreid met verschillende soorten disease modifying drugs (DMARDs) en biologicals. Met de medicatie die op dit moment beschikbaar is, wordt bij 20% van de patienten echter geen lage ziekteactiviteit bereikt. Remissie wordt slechts in 22-49% (afhankelijke van de definitie) bereikt.

Erythropoietine (EPO) is een bekende stimulator van de erythrocytenproductie en wordt gebruikt in de behandeling van anemie, bijvoorbeeld in patiënten met chronische inflammatie. Naast een positief effect op de hematopoiese heeft EPO nog andere biologische activiteiten. Deze kunnen het best worden samengevat als het tegengaan van het schadelijke effect van proinflammatoire cytokines op weefsel. EPO gebruikt voor deze activiteiten een andere receptor dan de hematopoietische receptor. Deze weefselbeschermende receptor heeft een lagere affiniteit voor EPO en reageert daarom niet op EPO in de concentraties aanwezig in het serum, maar in plaats daarvan op grotere hoeveelheden lokaal geproduceerd EPO. Daarbij is de hematopoietische receptor altijd in het lichaam aanwezig, terwijl de weefselbeschermende receptor alleen tot uiting komt bij weefsel schade, waarbij maar een kort contact met EPO nodig is om langdurige biologische activiteit te veroorzaken.

Helaas heeft EPO, in de hoge concentraties die nodig zijn voor deze activiteit, een verhoogd risico op levensbedreigende thrombose als belangrijke bijwerking. Daarom is een aantal weefselbeschermende cytokines ontwikkeld die alleen binden aan de weefselbeschermende receptor en geen hematopoietische eigenschappen hebben.

ARA290 is zo'n weefselbeschermend peptide, waarvan in preklinische modellen is aangetoond dat het anti-inflammatoire activiteiten heeft. In patiënten met RA is bij onderzoeken naar de behandeling van anemie met erythropoietine gezien dat deze behandeling ook een positief effect had op de ziekteactiviteit. Deze observaties suggereren dat activatie van de weefselbeschermende erythropoietine receptor de ziekteactiviteit zou kunnen verlagen in patiënten met actieve RA. Daarom willen wij in een klinische studie de effecten van ARA 290 in patienten met actieve reumatoïde artritis meten.

Doel van het onderzoek

Dit is een proof of principle study met een open label karakter, bij 14 patiënten.

Het doel van het onderzoek is om de effectiviteit en veiligheid van ARA 290 in patiënten met actieve reumatoïde artritis te onderzoeken. Om de effectiviteit te beoordelen wordt gekeken naar ziekteactiviteit op basis van gewrichtsonderzoek, dagelijks functioneren, gezondheid en welzijn en stemming en symptomen van depressie op basis van vragenlijsten, en systemische inflammatie op basis van laboratoriumonderzoek. Veiligheid wordt in kaart gebracht door registratie van adverse events en serious adverse events, zowel via rapportage als via lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek.

Onderzoeksopzet

Patiënten die in aanmerking komen voor deelname, omdat zij actieve reumatoïde artritis hebben, worden gerecruteerd door hun reumatoloog en voorgelicht door de onderzoeksarts. Na tekenen van informed consent gaat het onderzoek van start.

Bij de eerste onderzoeksvisite zal een screening plaats vinden om te kijken of de onderzoekspatient voldoet aan alle criteria. Wanneer dit het geval is zal er geloot worden tussen 2 groepen.

De behandelingsduur voor iedere patiënt is 4 weken. De ene groep zal gevraagd worden 1x per week naar het ziekenhuis te komen voor behandeling met ARA290 (iv behandeling die 2 minuten duurt, waarna nog een half uur observatie), de andere groep zal naast deze visite nog 2x per week komen voor een 2e en 3e ARA290 gift. In totaal krijgt de 1e groep 4 giften ARA 290, verdeeld over 4 weken, en de 2e groep 12 giften, verdeeld over 4 weken. In elke groep zullen 6 patienten worden ingedeeld.

Aan het begin en aan het eind van deze periode zal het dagelijks functioneren worden onderzocht door middel van een gevalideerde vragenlijst (health assessment questionnaire HAQ). Daarbij zal worden gekeken naar gezondheid en welzijn, gemeten met de Short Form 36 vragenlijst en naar stemming en symptomen van depressie gemeten met de BDI-II vragenlijst. Bij iedere wekelijkse controle wordt de HAQ opnieuw ingevuld. Daarnaast wordt lichamelijk onderzoek inclusief gewrichtsonderzoek, laboratoriumonderzoek en beoordeling van de ziekteactiviteit verricht. Er zal actief gevraagd worden naar eventuele bijwerkingen.

Een maand na de laatste gift zal nog een onderzoeksvisite plaatsvinden waarbij opnieuw lichamelijk onderzoek, laboratoriumonderzoek en beoordeling van ziekteactiviteit en functioneren zal plaatsvinden.

Hierna zullen patienten maandelijks worden gebeld (tot een half jaar na de laatste behandeling) om te vragen naar klachten die wijzen op verhoogde ziekteactiviteit of mogelijke late bijwerkingen. Wanneer die worden gemeld, worden patienten nog eenmaal gevraagd naar het ziekenhuis te komen voor een

evaluatie (laboratoriumonderzoek, beoordeling van ziekteactiviteit).

Onderzoeksproduct en/of interventie

4 of 12x, afhankelijk van loting, behandeling met 2 mg ARA-290 per infuus.

Inschatting van belasting en risico

Belasting: patient moet een screeningsonderzoek ondergaan en daarna gedurende een maand 1 danwel 3 x per week naar het ziekenhuis komen voor de behandeling met ARA 290, waarna nog 2 onderzoeksvisites zullen plaatsvinden.

Risico: Omdat de patient de eigen medicatie blijft gebruiken is het risico van verdere verhoging van de ziekteactiviteit niet toegenomen ten opzichte van de situatie waarbij patient niet aan het onderzoek zou deelnemen.

Er zijn geen bijwerkingen bekend van ARA 290. Echter er zouden onbekende bijwerkingen of een allergische reactie kunnen optreden.

Ongemakken: door de iv behandeling en venapuncties zouden blauwe plekken kunnen optreden.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Postbus 9600
2300 RC Leiden
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Postbus 9600
2300 RC Leiden
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)

Patienten met actieve reumatoïde artritis, volgens de ARA criteria (1987) leeftijd 18 jaar en ouder.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Op dit moment of in de 2 maanden voor inclusie behandeling met biological
 - Klinisch relevante afwijkingen van lab, ECG, bloeddruk, pols of lichamelijk onderzoek, anders dan die gerelateerd aan de reumatoïde artritis (beoordeeld door de onderzoeker)
 - Zwangerschap/wens om zwanger te worden tijdens de studie/vrouw in vruchtbare leeftijd zonder adequate anticonceptie
 - Deelname aan een geneesmiddelenonderzoek op dit moment of in de afgelopen 3 maanden voor toediening van de eerste dosis ARA290 of meer dan 4 keer per jaar
 - Gebruik van erythropoietine
 - Niet in staat zijn het protocol en de voorwaarden voor follow up op te volgen
 - Klinisch relevante voorgeschiedenis van afwijkingen van de lichamelijke of geestelijke gezondheid anders dan aandoeningen gerelateerd aan de reumatoïde artritis, vastgesteld middels anamnese (naar oordeel van de onderzoeker) of een andere aandoening die naar mening van de onderzoeker het welzijn van de proefpersoon in gevaar zou kunnen brengen bij deelname aan de studie
- TBC infectie: tijdens screening of in de voorgeschiedenis

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	18-07-2011
Aantal proefpersonen:	14
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	niet van toepassing
Generieke naam:	ARA290

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR2010-023469-22-NL
CCMO	NL34245.058.10