

Optimaliseren van de behandeling van ernstige sarcoidose patiënten met infliximab: individualisering van farmacotherapie

Gepubliceerd: 08-10-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Het bepalen van het percentage patiënten met ten minste één subtherapeutische infliximab dalspiegel van < 1 mg/l. Het bepalen van het percentage patiënten die minimaal op één tijdstip positief zijn voor AIAs. Bepalen van het percentage patiënten die...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Ooginfecties, -irritaties en -ontstekingen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON39486

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Infliximab bij sarcoidose patiënten

Aandoening

- Ooginfecties, -irritaties en -ontstekingen
- Luchtweginfecties
- Huid- en onderhuidsweefselinfecties en parasitaire aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

interstitiële longziekten, Sarcoidose, Ziekte van Besnier Boeck

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sint Antonius Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anti-infliximab antilichamen, Infliximab, Sarcoidose, TNF-α

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Infliximab serum dalspiegels en het aantal patiënten met ten minst één subtherapeutische infliximab dalspiegel van < 1 mg/l.

AIAs en het aantal patiënten die minimaal op één tijdstip positief zijn voor AIAs.

Het aantal patiënten die zowel subtherapeutische spiegels van infliximab hebben en positief zijn voor AIAs met een minimum van één tijdstip.

Dal- en topspiegels van TNF- α , TACE, and TNF- α receptors concentraties op $t=0$.

Symptomen, ACE-, CRP-, IL-2R-concentraties bij $t=0$ en gedurende infliximab therapie ($t=3$ en na 6 maanden) en verandering in concentraties t.o.v. $t=0$.

FVC en DLCO bij $t=0$ en na 6 maanden van infliximab behandeling, en veranderingen in parameters t.o.v. $t=0$.

Bepalen van response die wordt gedefinieerd door de aanwezigheid/afwezigheid van progressie en/of veranderde/nietveranderde afwijkingen op X-thorax, HRCT and PET scanning bij t=0 en na 6 maanden therapie.

Aantal patiënten die klinisch worden geclassificeerd als responder voor infliximab na 6 maanden therapie.

Secundaire uitkomstmaten

Expressie van TNF- α , TACE en TNF- α receptoren op mRNA en eiwit niveau op de tijdstip 0, 3 en 6 maanden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sarcoidose is een granulomateuze multisysteem ziekte. Die kan zich op allerlei van het lichaam manifesteren, maar treedt het meest op in het lymfatische systeem en de longen. Bij sarcoidose patiënten worden corticosteroïden en methotrexate toegediend als standaardtherapie. Omdat deze geneesmiddelen niet-specifiek zijn en veel toxische effecten bij langdurig gebruik veroorzaken, hebben ze uiteindelijk niet het gewenste effect (5, 6). Daarom is er in sommige gevallen een klinische nood naar een veilige en effectieve behandeling zoals infliximab. Infliximab is een monoclonaal antilichaam dat de biologische activiteit van tumor necrose factor alfa (TNF- α) remt. Het cytokine TNF- α speelt een belangrijke rol in de ontwikkeling van granulomateuze ontstekingen.

Hoewel CVZ sarcoidose heeft geclassificeerd als indicatie waarvoor infliximab wordt beschouwd als rationele farmacotherapie, is het nog niet geregistreerd als behandeling voor sarcoidose. Infliximab wordt toegepast in de behandeling van andere ziektebeelden zoals Reumatoïde artritis (RA), ziekte van Crohn (CD) en psoriasis (7). Veel van deze patiënten tonen ten minste een partiele response op infliximab, 30-40% van die patiënten zijn niet responders (10, 11). Dit geval wordt ook herkend bij de behandeling van sarcoidose patiënten in dagelijkse klinische praktijk. Door de interindividuele variatie in response op infliximab therapie, zijn deze patiënten geclassificeerd als responders en niet responders.

Tot nu toe is er geen studie gedaan over de relatie tussen infliximab bloedspiegels en de response bij sarcoidose patiënten. Tevens is de optimale dosering van infliximab bij sarcoidose patiënten nog niet bekend. Een infliximab dalspiegel van < 1 mg/l wordt in het algemeen beschouwd als een subtherapeutische spiegel, hogere dalspiegels zijn in associatie gebracht met een betere response en een lagere anti-infliximab antilichamen concentraties bij RA patiënten (15, 16). Uit een andere studie bleek dat de response van RA patiënten op infliximab therapie volgt de dalspiegels van infliximab en de vorming van anti-infliximab antilichamen (17). Later werd er meer data bekend gemaakt over de associatie tussen lage infliximab bloedspiegels en de mislukking van de therapie (18, 19).

De hypothese van deze studie is dat infliximab bloedspiegels, anti-infliximab antilichamen, TNF- α concentraties en de genetisch achtergrond van de patiënten zijn verantwoordelijk voor de interindividuele variatie in de response op infliximab.

Doel van het onderzoek

Het bepalen van het percentage patiënten met ten minst één subtherapeutische infliximab dalspiegel van < 1 mg/l.

Het bepalen van het percentage patiënten die minimaal op één tijdstip positief zijn voor AIAs.

Bepalen van het percentage patiënten die zowel subtherapeutische spiegels van infliximab hebben en positief zijn voor AIAs met een minimum van één tijdstip.

Het bepalen van het percentage patiënten die worden geclassificeerd als responder voor infliximab na 6 maanden therapie

Het bepalen van de correlatie tussen TNF- α en TNF- α receptoren versus concentratie van TACE

Het studeren van TNF- α concentraties gedurende infliximab therapie en het vergelijken van de concentraties met de startwaarde ($t=0$).

Het studeren van farmacokinetiek van infliximab.

Onderzoeksopzet

Het gaat om een prospectieve, observationele cohort studie, de patiënten zijn gediagnoseerd met sarcoidose en krijgen infliximab toegediend als standaardtherapie.

Inschatting van belasting en risico

Bij elke bezoek wordt het bloed afgenomen, voor het infuus en 1 uur na het einde van de infusie. Risico's zijn minimaal bij venapunctie. Patiënten worden gevraagd om twee extra bezoeken aan het ziekenhuis te brengen.

Contactpersonen

Publiek

Sint Antonius Ziekenhuis

Koekoekslaan 1
Nieuwegein 3435 CM
NL

Wetenschappelijk

Sint Antonius Ziekenhuis

Koekoekslaan 1
Nieuwegein 3435 CM
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)

- patiënten zijn gediagnoseerd met sarcoidose
- patient worden behandeld met infliximab

- In staat om informed consent te geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Vaccinatie met levend virus of bacterie de afgelopen 3 maanden of de 3 maanden volgend op de laatste dosis.
- Actieve of onbehandelde latente tuberculose (d.m.v. mantoux- overweeg Elispot/TBC-IGRA).
- Ernstige infectie afgelopen 2 maanden.
- Bekende allergische reacties op monoclonale antilichamen of fragmenten hiervan.
- Hepatitis B uitsluiten (HbsAg en anti-HBc).
- Ernstig rechter hartfalen of cor pulmonale.
- Opportunistische infecties afgelopen 6 maanden
- HIV
- Transplantatie
- Maligniteit
- Zwangerschap of borstvoeding

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 04-01-2011

Aantal proefpersonen: 52

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	08-10-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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
Ander register	99
CCMO	NL31842.100.10