

Effect van Adalimumab op Inflammatoire Activiteit in Atherosclerotische Plaques van Patienten met Reumatoide Artritis

Gepubliceerd: 23-12-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Primair: Vergelijken van inflammatoire activiteit in atherosclerotische plaques tussen patiënten met actieve RA en controles en beoordelen van het potentieel van anti-inflammatoire medicijnen op reductie van inflammatoire activiteit in...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON41532

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Adalimumab en Inflammatie of Atherosclerotische Plaques

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Lipidenmetabolismestoornissen
- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

Reumatoide artritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Jan van Breemen Instituut/Reade

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Reade (Jan van Breemen Instituut)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 18-FDG-PET/CT, Adalimumab, Atherosclerose, Reumatoïde Artritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1] verschil op baseline in 18-FDG opname van grote halsvaten, tussen RA patiënten en controles

2] verandering in 18-FDG opname van grote halsvaten door methotrexaat en adalimumab (Humira) na 3-4 maanden behandeling

Secundaire uitkomstmaten

Verschil in IMT na 6, 12, 24, 36, 48 en 60 maanden na starten anti-inflammatoire behandeling met methotrexaat of adalimumab (Humira)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Reumatoïde artritis (RA) is een chronische ontstekingsziekte welke is geassocieerd met een scherp verhoogd risico voor hart- en vaatziekten en HVZ-geassocieerde mortaliteit. Oorzaken van dit verhoogde risico zijn grotendeels onbekend. De traditionele cardiovasculaire risicofactoren verklaren slechts gedeeltelijk het risico van HVZ bij deze patiënten. Tevens wordt gedacht dat chronische ontsteking zelf tot atherosclerotische plaques tot ontwikkeling en/of instabiliteit bijdraagt. De strategieën om cardiovasculair risico in RA te verminderen omvatten wijziging van traditionele risicofactoren (b.v. behandeling tegen hoge bloeddruk en cholesterol), evenals anti-inflammatoire behandeling. Het directe bewijsmateriaal dat anti-inflammatoire behandeling het risico op HVZ in RA vermindert is beperkt. Methotrexaat, bijvoorbeeld, schijnt geassocieerd te zijn met een verminderd risico op HVZ (1), maar methodologisch goed opgezette studies om hoogwaardig bewijs te leveren ontbreken. Een intrigerende hypothese welke het verhoogde risico op HVZ mogelijk verklaart is de chronische inflammatoire toestand van RA welke verantwoordelijk zou kunnen zijn voor het ontstaan van atherosclerotische

plaques. Circulerende pro-inflammatoire cytokinen, bijvoorbeeld, zouden inflammatoire cellen kunnen activeren in atherosclerotische plaques. Enige aanwijzingen hiervoor zijn inderdaad al gevonden, waarbij is aangetoond dat RA patiënten een verhoogde ontsteking hebben in atherosclerotische plaques.(2) Atherosclerose wordt zelf ook al veroorzaakt door meerdere mechanismen, waarvan chronische arteriele wand ontsteking daarvan de belangrijkste is.(3) Met name de biologische compositie en ontsteking in een atherosclerotische plaque, en niet de mate van stenose, zijn de belangrijkste determinanten van een acuut klinisch event.

18-fluorodeoxyglucose positron emissie tomographie (18-FDG-PET) is recentelijk onderzocht als een veelbelovende manier om plaque inflammatie te kunnen kwantificeren. Eerdere studies laten dan ook zien dat deze methode reproduceerbaar en valide is en dat deze methode veranderingen in inflammatie na medicijngebruik kan aantonen. Voornamelijk in de regio van de aortaboog en halsslagaderen, levert PET een reproduceerbare 18-FDG opname.(4;5) De mate van 18-FDG opname in deze regio is gecorreleerd met histopathologische ernst van plaque inflammatie, welke op zichzelf weer correleert met risico op HVZ.(6) Onafhankelijk van de al bestaande kennis over het belang van ontsteking in het induceren van plaque instabiliteit, is al aangetoond dat 18-FDG opname een sterke voorspeller is voor het optreden van een HVZ.(7) In deze studie werd aangetoond dat 18-FDG opname in atherosclerotische plaques veel voorspellender leek voor HVZ, dan calcificaties in plaques, welke aangeeft dat de mate van ontsteking zeer sterk is gerelateerd met het ontstaan en progressie van atherosclerotische plaques. 18-FDG-PET lijkt ook een bruikbaar hulpmiddel te zijn bij het kwantificeren van veranderingen in plaque ontsteking na een behandeling, waarbij eerder onderzoek heeft aangetoond dat reductie van 18-FDG opname in halsslagaders is gebleken na gebruik van statines.(8) Steeds meer studies laten zien dat intima media dikte (IMD) van de halsslagaders, een zeer goede marker voor subklinische atherosclerose, verhoogt blijkt te zijn bij patiënten met RA. Een recente meta-analyse van 22 studies liet een 0.09mm verhoogd IMD 10-15 zien bij patiënten met RA ten opzichte van gezonde controles.(9) Echter dit verschil is kleiner dan men zou verwachten, gezien de verdubbeling van risico op HVZ bij RA. Deze observatie lijkt de hypothese te bevestigen dat atherosclerotische plaques kwetsbaarder zijn indien er sprake is van een chronische inflammatoire ziekte. Tevens is bekend dat een indrukwekkende reductie van IMD optreedt na gebruik van tumor necrosis factor (TNF)-alfa remmende medicatie.(10;11) Dit werd echter niet geobserveerd bij gebruik van methotrexaat. Echter waren deze studies niet optimaal opgezet en een methodologisch correct uitgevoerde studie ontbreekt nog. Samenvattend, RA is verantwoordelijk voor het optreden van HVZ, deels door ontsteking van atherosclerotische plaques, welke kan worden onderzocht met 18-FDG-PET. De preciese effecten van anti-inflammatoire behandeling op plaque inflammatie blijven onbekend. Deze overwegingen verzorgen een goede reden om de effecten van anti-inflammatoire behandeling op ontsteking van atherosclerotische plaques te onderzoeken. Tevens verzorgt dit een mogelijkheid om de effecten van anti-inflammatoire behandelingen op IMD te onderzoeken.

- (1) van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8:R151.
- (2) Aubry MC, Maradit-Kremers H, Reinalda MS, Crowson CS, Edwards WD, Gabriel SE. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34:937-942.
- (3) Ross R. Atherosclerosis -- An Inflammatory Disease. *The New England Journal of Medicine* 1999; 340:115-126.
- (4) Rudd JHF, Myers KS, Bansilal S, Machac J, Rafique A, Farkouh M et al. 18Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging of Atherosclerotic Plaque Inflammation Is Highly Reproducible: Implications for Atherosclerosis Therapy Trials. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 50:892-896.
- (5) Rudd JHF, Myers KS, Bansilal S, Machac J, Pinto CA, Tong C et al. Atherosclerosis Inflammation Imaging with 18F-FDG PET: Carotid, Iliac, and Femoral Uptake Reproducibility, Quantification Methods, and Recommendations. *J Nucl Med* 2008; 49:871-878.
- (6) Tawakol A, Migrino RQ, Bashian GG, Bedri S, Vermylen D, Cury RC et al. In Vivo 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging Provides a Noninvasive Measure of Carotid Plaque Inflammation in Patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 48:1818-1824.
- (7) Rominger A, Saam T, Wolpers S, Cyran CC, Schmidt M, Foerster S, Nikolaou K, Reiser MF, Bartenstein P, Hacker M. 18F-FDG PET/CT identifies patients at risk for future vascular events in an otherwise asymptomatic cohort with neoplastic disease. *J Nucl Med*. 2009;50:1611-20.
- (8) Tahara N, Kai H, Ishibashi M, Nakaura H, Kaida H, Baba K et al. Simvastatin Attenuates Plaque Inflammation: Evaluation by Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 48:1825-1831.*
- (9)***Van Sijl, Peters MJL, Knol DL, de Vet HC, Gonzalez-Gay MA, Smulders YM, et al. Carotid Intima Media Thickness in Rheumatoid Arthritis as Compared to Control Subjects *Sem Arthritis Rheum* 2010. [Epub ahead of print]*
- (10) Del Porto F, Laganà B, Lai S, Nofroni I, Tinti F, Vitale M et al. Response to anti-tumour necrosis factor alpha blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1111-5
- (11) Ferrante A, Giardina AR, Ciccio F, Parrinello G, Licata G, Avellone G et al. Long-term anti-tumour necrosis factor therapy reverses the progression of carotid intima-media thickness in female patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2009 Apr 23. [Epub ahead of print]

Doel van het onderzoek

Primair:

Vergelijken van inflammatoire activiteit in atherosclerotische plaques tussen patienten met actieve RA en controles en beoordelen van het potentieel van anti-inflammatoire medicijnen op reductie van inflammatoire activiteit in

atherosclerotische plaques bij RA

Secundair:

- 1] identificeren welke klinische en biochemische determinanten bestaan voor inflammatoire activiteit in atherosclerotische plaques in RA patienten
- 2] vergelijken van het potentieel van methotrexaat en TNF-alfa blokkerende therapie middels adalimumab (Humira) op reductie van inflammatoire activiteit in atherosclerotische plaques
- 3] onderzoeken van het potentieel van anti-inflammatoire behandeling op reductie in intima-media dikte

Onderzoeksopzet

Na werving zullen patienten worden uitgenodigd deel te nemen aan het onderzoek in de VUmc, alwaar een anamnese, lichamelijk onderzoek, ECG, echografische metingen aan halsvaten, bloed- en urine afname en 18-FDG-PET/CT zal worden verricht.

Nadien zullen patienten zo spoedig mogelijk beginnen met adalimumab (Humira) of methotrexaat. Alle deelnemers worden na 3-4 maanden na eerste 18-FDG-PET/CT opnieuw uitgenodigd voor dezelfde metingen (inclusief 18-FDG-PET/CT).

Veranderingen in IMT zullen worden onderzocht in de groep behandeld met methotrexaat na 6 en 12 maanden en in de groep behandeld met adalimumab (Humira) na 6, 12, 24, 36, 48 en 60 maanden.

Inschatting van belasting en risico

18-FDG-PET-scan zal tweemaal worden verricht binnen 3-4 maanden. Kansen voor het optreden van een allergische reactie of een toevalsbevinding zijn extreem laag en daarom is er sprake van een minimale belasting voor deelnemers.

Tijdens elk bezoek zal aan de deelnemers vragen worden gesteld over medicatie gebruik, functionele status, pijn en zal vervolgens lichamelijk onderzocht worden voor gezwollen en pijnlijke gewrichten en bloeddruk. Tevens zal bloed worden afgenomen voor de bepaling van inflammatoire markers, lipiden, glucose en insuline (waarvoor patienten nuchter moeten blijven). Aanvullend zal er echografie onderzoek worden verricht aan de carotiden.

Contactpersonen

Publiek

Jan van Breemen Instituut/Reade

Dr. Jan van Breemenstraat 2

Amsterdam 1040 HG
NL

Wetenschappelijk

Jan van Breemen Instituut/Reade

Dr. Jan van Breemenstraat 2
Amsterdam 1040 HG
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)

- Ouder dan 45 jaar
- Zowel mannen als vrouwen
- Patienten met een actieve RA (DAS28 > 4.0)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Overgevoelghed voor 18-FDG
- Use of corticosteroids
- Pregnancy or pregnancy wish
- Actieve Tuberculose of andere ernstige infecties als sepsis of opportunistische infecties
- Matige tot ernstig hartfalen (NYHA klasse III/IV)
- Kanker of beperkte levensverwachting < 12 maanden

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	28-09-2011
Aantal proefpersonen:	95
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-04-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	NL34047.048.10

Resultaten

Einddatum onderzoek:	10-07-2020
Totaal aantal deelnemers:	90