

De relatie tussen methotrexaat polyglutamaten in perifere rode en witte bloedcellen en ziekteactiviteit: op weg naar optimale dosering en toediening van methotrexaat bij reumatoïde artritis.

Gepubliceerd: 23-01-2018 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Het hoofddoel van deze studie is het vergelijken van MTX-PGn spiegels in witte bloedcellen bij RA-patiënten met spiegels in rode bloedcellen bij dezelfde patiënten, om te bepalen wat de relatie is met de ziekteactiviteit. Het tweede doel is te...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON52447

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Methotrexate polyglutamaat in mononucleaire cellen in perifeer bloed

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

reuma, Reumatoïde artritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Overige Centra

Overige ondersteuning: Pfizer, Reade; Pfizer.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: methotrexaat, PBMC, Reumatoïde artritis, toedieningsroute

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is MTX-PGn accumulatie en MTX-PG distributie profielen in PBMCs en RBC van RA patiënten gedurende 6 maanden MTX gebruik.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten betreffen:

- Profielen van FPGS pre-mRNA splicing afwijkingen in PBMCs van RA patiënten gedurende 6 maanden MTX gebruik.
- Klinische ziekteparameters (DAS28), folaatspiegels en impact van MTX op ziekteactiviteit.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Methotrexaat (MTX) wordt in lage dosis veel gebruikt door patiënten met reumatoïde artritis (RA) of andere ontstekingsziekten. MTX is de hoeksteen in de behandeling van RA; het wordt ingezet als enkelvoudige therapie maar ook in combinatie met andere geneesmiddelen. Deze andere geneesmiddelen zijn de zogenaamde ziekte modifierende anti-reumatische geneesmiddelen (*DMARDs*). Het gebruiksgemak, de verdraagzaamheid, de veiligheid en de lage kosten dragen bij aan klinische en economische voordelen van MTX. Ondanks dat, is de behandeling niet toegespitst op de individuele patiënt, en wordt daarom gedoseerd op klinisch effect en bijwerkingen. Het zou voor patiënt en behandelaar veel beter (en prettiger) zijn om van tevoren te kunnen inschatten welke dosering optimaal zou zijn.

Om effect te kunnen hebben, moet MTX omgezet worden in de werkzame stof: MTX-polyglutamaat (*MTX-PGn*). Deze omzetting vindt plaats in de cellen door het enzym *folylpolyglutamaat synthetase (FPGS)*. Dit enzym plakt zijgroepen (glutamaat) aan MTX. Dit is belangrijk omdat hierdoor MTX langer in de cellen blijft en het een sterkere remmende werking heeft op de ontstekingsprocessen in de cel dan MTX zonder zijgroepen. Zonder deze zijgroepen zou MTX te snel uit de cellen en uit het lichaam verdwijnen. Als men dus wil weten wat de klinisch actieve hoeveelheden (spiegels) van MTX zijn, is het belangrijker om de *MTX-PGn* spiegels in de bloedcellen te meten dan die van MTX.

Tot nu toe zijn MTX-PGn spiegels gemeten in rode bloedcellen bij RA-patiënten. Deze spiegels zijn gebruikt als een maat voor effect van de therapie. Echter, rode bloedcellen zijn niet cellen waarop MTX aangrijpt. Dat zijn de witte bloedcellen (immuun cellen). Daarom zou het onderzoek van MTX-PGn analyses bij RA patiënten zich meer moeten richten op de witte bloedcellen.

Tot nu toe hebben analyses van MTX-PGn spiegels in rode bloedcellen bij RA-patiënten twee belangrijke zaken laten zien: 1) MTX-PGn spiegels werden stabiel vanaf 3 maanden therapie en 2) er is een grote variatie in MTX-PGn spiegels tussen patiënten. Dat betekent dat het aanslaan van de MTX-behandeling, ook wel respons genoemd, bij RA-patiënten tot op zekere hoogte voorspeld kan worden in de eerste 3-12 maanden van MTX-behandeling.

Er bestaat een verband tussen variatie in respons op MTX tussen patiënten en de grote variatie in individuele patiënten in de hoeveelheid en snelheid van opstapeling van MTX-PGn in rode bloedcellen. Dat suggereert dat het meten van MTX-PGn in de bloedcellen een waardevol hulpmiddel kan zijn voor de behandelaar. Hiermee kan de therapie in een vroege fase op maat gemaakt worden (*geïndividualiseerd*) om

hierdoor snellere ziekteremming en minder beschadiging tot gevolg te hebben.

De MTX-PGn stapeling in rode bloedcellen is wisselend, en kan door verschillende factoren beïnvloed worden, die nog voor een groot gedeelte onopgehelderd zijn. Mogelijk heeft de toedieningsroute daar invloed op.

Om de tekortkomingen van analyse van rode bloedcellen met MTX-PGn als voorspellende waarde van MTX-respons en bijwerkingen aan te pakken, zijn nieuwe analytische methodes ontwikkeld om de dosering van MTX te optimaliseren. Deze nieuwe methode kan ook voor MTX-PGn analyses in witte bloedcellen gebruikt worden.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van deze studie is het vergelijken van MTX-PGn spiegels in witte bloedcellen bij RA-patiënten met spiegels in rode bloedcellen bij dezelfde patiënten, om te bepalen wat de relatie is met de ziekteactiviteit. Het tweede doel is te achterhalen of er factoren zijn die MTX-stapeling in witte bloedcellen veroorzaken, gerelateerd aan de toedieningsroute.

Het derde doel is te onderzoeken of een bepaalde genetische verandering in FPGS-variantie een bijdragende factor is in de variatie in MTX-PGn stapeling in witte bloedcellen van RA-patiënten.

Wij verwachten dat MTX-PGn spiegels in witte bloedcellen een betere voorspellende waarde voor de ziekteactiviteit hebben dan de spiegels in rode bloedcellen. Ook verwachten wij dat de genetische variatie in FPGS-invloed heeft op de variatie in MTX-PGn in witte bloedcellen. Wellicht kan bloedafname via vingerprik thuismonitoring mogelijk maken.

Dit studievoorstel geeft een nieuwe dimensie aan onderzoek naar voorspellers van goede of slechte respons op MTX-behandeling en -bijwerkingen. De te onderzoeken factoren kunnen gaan fungeren als voorspellende waarden of kunnen een aanvulling zijn in de bestaande modellen die de reumatoloog nu gebruikt om te bepalen of de MTX-behandeling aanslaat. Op die manier kunnen geïndividualiseerde behandelingen bij RA-patiënten geoptimaliseerd worden.

Onderzoeksopzet

In deze prospectieve pilot studie volgen we 40 MTX naïeve RA patiënten bij wie MTX therapie wordt gestart, we verzamelen samples van rode en witte bloedcellen op 0, 1, 2, 3 en 6 maanden. We randomiseren deze patiënten naar orale (20 patiënten) of subcutane therapie (20 patiënten).

Klinische data, labwaardes en sociodemografische data worden verzameld, alsmede therapietrouwdata. Ook wordt op maand 3 een vingerprik afgenomen.

MTX-PGn en folaat spiegels worden gemeten met LC-MS/MS (conform Den Boer 2013). FPGS pre-mRNA splicing profielen in PBMCs worden bepaald in een 'Multi PCR-gebaseerde benadering', waarin scannen van de gehele FPGS mRNA sequence is opgenomen.

Inschatting van belasting en risico

Individuele deelnemende patiënten zullen geen baat hebben bij deelname aan deze studie. Echter, zij zullen ook geen risico's ondervinden. Ze zullen enkel 45 ml bloed moeten afstaan op maand 0, 1, 2, 3 en 6, en een extra visite brengen aan Reade op maand 2 (afwijking van de normale afspraken) en een vingerprik op maand 3. Randomisatie naar oraal of subcutaan geeft geen risico, gezien bovengenoemde redenen. Andere risico's en belastingen zijn niet te verwachten, bovenop de normale zorg.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Admiraal Helfrichstraat 1

Amsterdam 1056AA
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Admiraal Helfrichstraat 1
Amsterdam 1056AA
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)

Volwassenen
Diagnose reumatoïde artritis
Kan Nederlandse teksten lezen
(alleen prednisolon (en triamcinolon i.a./i.m.) is toegestaan als co-medicatie,
maar geen andere DMARDs)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Reumatische aandoening, anders dan RA, zoals systemische lupus erythematosus (SLE), sclerodermie, polymyositis etc.
Patiënten die een experimenteel geneesmiddel hebben ontvangen binnen 30 dagen voorafgaand aan de screeningsvisite, een bekende overgevoeligheid hebben voor MTX of bestanddelen in de tablet of injectie, een hepatische, renale, cardiale,

pulmonaire, gastro-intestinale, metabole of endocriene afwijking hebben, een andere medische of psychiatrische conditie hebben die beïnvloeding mogelijk maakt, of klinisch relevante abnormale waarden hebben bij een onderzoek, die volgens de mening van de onderzoeker de patiënt niet includeerbaar maken. Een geschiedenis van alcohol - of drugs gebruik.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-01-2018

Aantal proefpersonen: 40

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-01-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-08-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-02-2022

Soort: Amendement

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 20053

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL63581.048.17
OMON	NL-OMON20053