

Immunomonitoring van patiënten met reumatoïde artritis die methotrexaattherapie krijgen

Gepubliceerd: 20-12-2024 Laatste bijgewerkt: 18-01-2025

• Het evalueren van de respons op een in vivo immuunprovocatie (KLH) bij RA-patiënten die wel of niet reageerden op MTX-therapie. • Het evalueren van de immuunstatus van RA-patiënten voor en na de start van de MTX-therapie met behulp van een ex vivo...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON57191

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Immunomonitoring van RA-patiënten

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

Reumatoïde artritis / Reuma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: Investigator initiated study

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Immunomonitoring, KLH Challenge, Methotrexaat, Reumatoïde artritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Farmacodynamische eindpunten:
 - o In vivo immuunchallenge (KLH):
 - * Anti-KLH IgG en IgM in serum.
 - * Huidbiopsie: IHC-kleuring van immuuncellen en RNA-sequencing.
 - * Huidbloedperfusie met LSCI, erytheem met multispectrale beeldvorming (Antera 3D) na intradermale KLH-hernieuwde provocatie.
 - o Ex vivo immunomonitoring:
 - * Productie van cytokinen na PHA-stimulatie, inclusief maar niet beperkt tot IFN γ , IL1 β , IL2, IL6, IL8, IL17.
 - * Inflammatoire genexpressie na PHA-stimulatie.
 - * KLH-specifieke T-celrespons.
 - o Flowcytometrie
 - * Karakterisering van monocyt en subsets van T- en B-cellen door middel van flowcytometrie
- Farmacokinetische eindpunten:
 - o MTX-PG-concentraties in erythrocyten en PBMC's in de loop van de tijd.

o Niet-compartmentele analyse van de concentratie-tijdgegevens van PMBC en erythrocyten: AUC_{0-8m}, C_{max} (dosis-genormaliseerd), T_{max}.

- Klinische eindpunten:

- o DAS44 $\leq 2,4$ en/of Δ DAS44 $>0,6$ na 3 maanden

- o DAS44 $\leq 2,4$ na 6 maanden

- o DAS44 $<1,6$ na 3 en 6 maanden

- o Booleaanse remissie 2,0 na 3 en 6 maanden (14)

- o Afzonderlijke componenten DAS44

- o Evaluator globale beoordeling van ziekteactiviteit (VAS 0-100 mm)

- o Behandelingsrespons zoals beoordeeld door de onderzoeker.

- o Bijwerkingen (AE's)

- o Gelijktijdige medicatie

De uitgangswaarde voor PD-metingen wordt gedefinieerd als de laatste waarde voorafgaand aan de dosering op dag 1.

Secundaire uitkomstmaten

N.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Reumatoïde artritis (RA) is een chronische en systemische auto-inflammatoire ziekte die synoviale ontstekingen veroorzaakt en tot gewrichtsschade leidt. Om onomkeerbare gewrichtsschade te voorkomen en de resultaten op de lange termijn te verbeteren, is het belangrijk om vroeg na de diagnose met een effectieve

behandeling te beginnen. De eerste behandelingslijn voor RA bestaat uit conventionele ziektemodificerende antireumatische geneesmiddelen (DMARD's), waarvan methotrexaat (MTX) het voorkeursgeneesmiddel is om te starten, vaak gecombineerd met kortdurende glucocorticoiden. Als de symptomen niet binnen 3-6 maanden effectief onder controle zijn, wordt de behandeling geëscaleerd naar andere conventionele DMARD*s in mono- of combinatietherapie (bijv. hydroxychloroquine, sulfasalazine of leflunomide), biologische DMARD*s (bijv. TNF-blokkers) of meer specifiek gerichte synthetische DMARD*s (bijv. JAK-remmers) (1).

Terwijl MTX bij de meeste RA-patiënten effectief is en resulteert in een verlaging van de ziekteactiviteitsscore (DAS), geeft MTX-therapie bij ruim een **derde van de RA-patiënten niet het gewenste effect. Hoewel verschillende demografische, klinische, biochemische en genetische voorspellers voor de MTX-respons zijn onderzocht (2-5), blijft het identificeren van een betrouwbare biomarker om de behandelingsrespons te voorspellen die in de klinische praktijk kan worden gebruikt een uitdaging. Terwijl voor andere immunomodulerende geneesmiddelen vaak monitoring van de plasmaconcentratie van geneesmiddelen wordt gebruikt, is dit type farmacokinetische monitoring voor MTX-behandeling minder informatief. MTX heeft een relatief korte halfwaardetijd (~6 uur) en is na 18 uur niet meer detecteerbaar in serum, terwijl patiënten gewoonlijk één keer per week worden gedoseerd om een **klinisch effect te bereiken (6). De belangrijkste metabolieten, MTX 1-3 polyglutamaten, kunnen echter worden gekwantificeerd in bloedcellen zoals erythrocyten en polymorfonucleaire bloedcellen (PBMCS) (7). Het zou informatiever zijn om de effecten van MTX op het immuunsysteem te monitoren, in plaats van alleen de circulerende geneesmiddelconcentraties te meten. Het monitoren van de immuunstatus van de patiënt op cellulair niveau, en hoe deze wordt beïnvloed door de MTX-behandeling, zou een beter inzicht kunnen verschaffen in de MTX-respons en zou het adequate gebruik van MTX bij RA-patiënten kunnen bevorderen.

Omdat B- en T-cellen een cruciale rol spelen in de pathogenese van RA (8), zullen twee verschillende immuunchallenges, ex vivo en in vivo, worden gebruikt om de immuuncompetentie van B- en T-cellen tijdens MTX-therapie te bestuderen. Voor de in vivo immuunuitdaging zal het keyhole limpet-hemocyanine (KLH) als stimulus worden gebruikt. KLH is een neo-antigeen dat veilig is gebruikt in veel klinische onderzoeken (9-12). Wanneer KLH intramusculair wordt geïnjecteerd, wekt het een T-cel-afhankelijke immuunrespons op die kan worden bestudeerd door de KLH-specifieke antilichaamrespons te kwantificeren. Bovendien zal een extra adaptieve immuunrespons worden opgewekt via een prime-boost-regime waarbij KLH intradermaal wordt toegediend, 2 tot 4 weken na de intramusculaire (i.m.) KLH-immunisatie. Deze intradermale KLH-prikkeling induceert een vertraagde type IV-overgevoelighedsreactie (DTH) op de injectieplaats. De immuunrespons na deze injectie kan worden gekwantificeerd door de lokale huidreactie te monitoren.

Bovendien zal de ex vivo cytokineproductie worden gemeten na 24 uur

fytohemagglutinine (PHA) stimulatie in volbloed, om het immunosuppressieve effect van MTX te bestuderen. PHA is een lectine dat bekend staat om zijn binding aan membraanglycoproteïnen, waaronder de T-celreceptor (TCR), wat leidt tot de activering van T-cellen (13). Het ontrafelen van de relatie tussen T-celfunctionaliteit en MTX-dosis, en MTX-polyglutamaatconcentratie in volbloed en in de doelcel, kan een farmacodynamische (PD) in plaats van een farmacokinetische (PK) gebaseerde aanpak mogelijk maken voor toekomstige therapeutische geneesmiddelenmonitoring van MTX.

In deze studie zullen we de KLH-respons onderzoeken bij RA-patiënten die reageren op MTX-therapie vergeleken met die die niet reageren, met als doel de vertaling te maken van het bij gezonde vrijwilligers gebruikte KLH-model naar een RA-patiëntenpopulatie die MTX-therapie krijgt. Bovendien zal de immuunstatus van therapienaïeve RA-patiënten, voor en na de start van de MTX-therapie, worden geëvalueerd met als doel een beter inzicht te verschaffen in de interpatiëntenvariabiliteit van de werkzaamheid van MTX en biomarkers te identificeren die mogelijk het verschil tussen responders en niet-reagerende patiënten kunnen verklaren. -responders op MTX-therapie. Tegelijkertijd zal de blootstelling aan MTX worden gekwantificeerd door het meten van MTX-polyglutamaten in erythrocyten en PBMC's.

Doel van het onderzoek

- Het evalueren van de respons op een in vivo immuunprovocatie (KLH) bij RA-patiënten die wel of niet reageerden op MTX-therapie.
- Het evalueren van de immuunstatus van RA-patiënten voor en na de start van de MTX-therapie met behulp van een ex vivo immuunuitdaging (PHA-stimulatie).
- Het karakteriseren van circulerende subgroepen van immuuncellen bij RA-patiënten voor en na de start van de MTX-therapie.
- Om de farmacokinetiek van MTX te monitoren bij RA-patiënten tijdens MTX-therapie, door het meten van MTX-polyglutamaten (MTX-PG).
- Het onderzoeken van de relatie tussen de respons op ex vivo en in vivo immuunproblemen, en de klinische uitkomst van RA-patiënten die MTX-therapie krijgen.
- Het onderzoeken van de relatie tussen de respons op ex vivo en in vivo immuunchallenge en farmacokinetiek (MTX-PG).
- Het onderzoeken van de relatie tussen de farmacokinetiek (MTX-PG) en de klinische uitkomst van RA-patiënten die MTX-therapie krijgen.
- Onderzoek naar de relatie tussen MTX-polyglutamaten (MTX-PG) in erythrocyten en PBMC's.

Onderzoekopzet

Dit is een observationeel onderzoek bij 20 behandelingsnaïeve patiënten met reumatoïde artritis die beginnen met wekelijks MTX en een kortetermijnbehandeling met glucocorticoïden als standaardbehandeling. Na 3 en

6 maanden zal de respons op de behandeling worden geëvalueerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Wekelijkse MTX en kortdurende behandeling met glucocorticoïden als standaardbehandeling.
KLH

Inschatting van belasting en risico

Alle patiënten met reumatoïde artritis zullen een behandeling met methotrexaat ondergaan, wat hun standaard farmacologische therapie is. De dosis en het regime van deze geneesmiddelen zullen niet worden aangepast voor hun deelname aan dit onderzoek. De belangrijkste interventies die de deelnemers aan de studie zullen ondergaan zijn bloedafname voor PD-maatregelen, KLH-immunisatie en provocatie, inclusief beeldvorming van de huid en één skin punch-biopsie.

Er wordt niet verwacht dat immunisatie met KLH enig voordeel zal opleveren voor de deelnemende proefpersonen. Wat de risico's betreft, worden alle geneesmiddelen die in dit onderzoek worden gebruikt op grote schaal gebruikt in Nederland, en afgezien van de tijdelijke bijwerkingen die gepaard gaan met de toediening van de geneesmiddelen is het onwaarschijnlijk dat de proefpersonen risico lopen op onvoorziene bijwerkingen. evenementen.

Contactpersonen

Publiek

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
NL

Wetenschappelijk

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
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)

1. Ondertekende geïnformeerde toestemming voorafgaand aan een door het onderzoek verplichte procedure;
2. Recentelijk gediagnosticeerde behandelingsnaïeve patiënten met reumatoïde artritis (man of vrouw) die voldoen aan de ACR2010-criteria en die starten met een behandeling met methotrexaat (met of zonder corticosteroïden).
3. De patiënt moet op het moment van screening tussen de 18 en 75 jaar oud zijn.
4. Heeft het vermogen om goed met de onderzoeker te communiceren en bereid zich aan de onderzoeksbeperkingen te houden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Contra-indicatie(s) om met methotrexaat te starten (bijv. ALT/AST >3x ULN, kinderwens).
2. Het gebruik van andere immunosuppressieve of immunomodulerende medicatie dan de door de patiënt voorgeschreven RA-behandeling binnen minder dan 5 halfwaardetijden voorafgaand aan deelname aan het onderzoek, als de onderzoeker oordeelt dat dit de onderzoeksdoelstellingen kan verstoren;
3. Elke bekende factor, aandoening of ziekte die, naar de mening van de onderzoeker, de uitvoering van het onderzoek of de interpretatie van de resultaten zou kunnen verstoren.
4. Onwil of onvermogen om om een **andere reden het onderzoeksprotocol na te leven.
5. Deelnemers met bekende eerdere blootstelling aan KLH.
6. Geschiedenis van Schistosomiasis (infectie met Schistosoma-parasiet);
7. U heeft een huidige en/of terugkerende klinisch significante huidaandoening

op het behandelgebied (d.w.z. atopische dermatitis); inclusief tatoeages.

8. Klinisch significante bloedingsstoornissen waarvan bekend is dat ze de hemostase verstoren na huidbiopsie en/of i.m. injectie.

9. Stoornissen in de wondgenezing (perifere vasculaire aandoeningen of neuropathie, geschiedenis van vorming van keloïde littekens).

10. Alle bekende significante allergische reacties (urticaria of anafylaxie) tegen schaaldieren.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-11-2024

Aantal proefpersonen: 20

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-12-2024

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

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	NL87435.058.24