

Effecten van abatacept (orencia) op biomarkers in synoviaal weefsel van patiënten met reumatoïde artritis

Gepubliceerd: 06-12-2010 Laatst bijgewerkt: 04-05-2024

Het primaire doel is het onderzoeken van veranderingen in synoviale inflammatie in synoviale biopsies na behandeling met abatacept in patiënten met reumatoïde artritis. De secundaire doelen zijn: -Klinische respons bestuderen -Bestuderen van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON34549

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Effecten van abatacept op synoviaal weefsel in RA

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

reuma, reumatoïde artritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: abatacept, biomarkers, reumatoide artritis, synoviaal materiaal

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veranderingen in synoviale inflammatie in synoviale biopten na behandeling met abatacept in patiënten met reumatoide artritis.

Secundaire uitkomstmaten

- Klinische respons
- De veranderingen in cytokine productie van ex vivo gestimuleerde synoviale biopten voor en na behandeling
- Synoviale biomarkers die de klinische respons op abatacept kunnen voorspellen
- Verandering van fenotype van perifeer bloed mononucleaire cellen voor en na behandeling

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Reumatoide arthritis (RA) is een chronische progressieve onstekingsziekte gekenmerkt door infiltratie van geactiveerde lymfocyten, dendritische cellen en macrofagen in het synoviaal weefsel en proliferatie van stromale fibroblast-achtige synoviocyten. De interactie tussen synoviocyten en andere cellen in het synoviale weefsel speelt een belangrijke rol bij het in stand houden van het ziektebeeld. Huidige behandelingen zijn slechts gedeeltelijk effectief in het remmen van ontsteking en gewrichtsschade en werken niet bij elke patient. Daarom is er meer kennis nodig over de moleculaire basis van reumatoide artritis en het werkingsmechanisme van medicijnen, zodat ze in de kliniek beter toegepast kunnen worden. Abatacept is een humaan recombinant fusie-eiwit, dat is samengesteld uit het extracellulaire deel van CTLA-4 en een gemuteerd IgG1 Fc fragment. Het heeft zeer goed klinisch effect laten zien in verschillende trials met RA-patiënten. Het achterliggende idee over de werking van abatacept is dat het de interactie tussen CD28 op T cellen en CD80 en CD86

op antigeen presenterende cellen verstoort. Deze ligatie is nodig om de drempel van T cell activatie te verstoren. Het feit wil echter dat de T cell functie in klinische onderzoeken met abatacept nooit is onderzocht en er is tevens geen direct bewijs dat de T cell receptor belangrijk is bij synoviale RA T cellen.

Om het werkingsmechanisme van abatacept te onderzoeken moet niet alleen gekeken worden naar de effecten van abatacept op de klassieke T cell receptor en T cell activatie, maar ook mogelijke directe effecten op B cellen en andere cellen die CD80 en 86 tot expressie brengen, zoals T cellen, monocytën/macrofagen en dendritische cellen. We hebben geringe data van een vorige studie waarbij de B cellen en macrofagen lijken af te nemen in het synovium na behandeling met abatacept, terwijl de T cellen onaangedaan blijven. Het doel van deze studie is om de immunohistochemische data uit te breiden en om de veranderingen in cytokine productie van ex vivo gestimuleerde synoviale biopsies voor en na behandeling te bestuderen, met als doel het werkingsmechanisme van abatacept te identificeren.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is het onderzoeken van veranderingen in synoviale inflammatie in synoviale biopsies na behandeling met abatacept in patiënten met reumatoïde artritis.

De secundaire doelen zijn:

- Klinische respons bestuderen
- Bestuderen van de veranderingen in cytokine productie van ex vivo gestimuleerde synoviale biopsies voor en na behandeling
- Identificeren van synoviale biomarkers die de klinische respons op abatacept kunnen voorspellen
- Bestuderen van verandering van fenotype van perifere bloed mononucleaire cellen voor en na behandeling

Onderzoekopzet

Na een screeningsperiode van 2-3 weken, worden RA patiënten geïncludeerd in een prospectieve open label studie voor een periode van 24 weken. Synoviale biopsies zullen worden afgenomen door middel van een mini-kijkoperatie van een ontstoken knie, enkel of pols aan het begin van de behandeling en na 16 weken.

Klinische evaluatie zal plaatsvinden op baseline, en na 4, 8, 12, 16 en 24 weken. Patiënten zullen tevens gezien worden volgens protocolaire richtlijnen voor de behandeling met abatacept.

Er zullen in totaal 9 studie visites plaatsvinden: screening, baseline, week 2, week 4, week 8, week 12, week 16, week 20 en week 24. Er is een window van + of -3 dagen voor elke visite. Alle visites worden gepland met de baseline

visite als referentie.

Inschatting van belasting en risico

Bij de behandeling van abatacept kunnen bijwerkingen optreden, maar deze zijn meestal gering.

Mini-artroscopie:

Doorgaans wordt een dergelijke mini-artroscopie goed verdragen, maar er bestaat een zeer klein risico (< 0,3%) op een complicatie, zoals een gewrichtsinfectie.

Zorgvuldige reiniging van de huid en het gebruik van steriele handschoenen en steriele kleding zorgen voor vermindering van de kans hierop. Daarnaast kan het gewricht enkele dagen stijf zijn, reden waarom u geadviseerd wordt de knie gedurende 1-2 dagen niet volledig te belasten.

Reacties op plaatselijke verdoving (duizeligheid, nervositeit, wazig zien en huiduitslag) kunnen in zeldzame gevallen optreden en verdwijnen snel.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9 F4-105
1105 AZ Amsterdam ZO
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9 F4-105
1105 AZ Amsterdam ZO
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)

RA klasse I, II en III gebaseerd op de ARA 1987 criteria, waarbij behandeling met methotrexaat gefaald heeft
DAS28- CRP $\geq 3,2$
tussen 18 en 85 jaar oud
gebruik van methotrexaat tijdens studie (dosis 5-30 mg/week, dosis stabiel voor minimaal 28 dagen voor aanvang studie)
concurrent methotrexate treatment (5-30 mg/week(stable for at least 28 days befor study initiation) during study

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

zwangerschap, borstvoeding
mensen die de onderzoekshandelingen niet of niet volledig kunnen ondergaan
mensen die aan de diagnostische criteria voldoen van enige andere reumatische aandoening
mensen die eerder behandeling ondergingen met een biological, anti TNF-therapie, rituximab, tocilizumab of abatacept
mensen met een actieve vasculitis van een groot orgaan systeem, muv reuma noduli

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum: 01-09-2010
Aantal proefpersonen: 16
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: orenica
Generieke naam: abatacept
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-12-2010
Soort: Eerste indiening
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
EudraCT	EUCTR2010-021435-14-NL

Register

CCMO

ID

NL32939.018.10