

Prospectieve validatie van oplosbare biomarkers als voorspellers van structurele schade bij reumatoïde artritis.

Gepubliceerd: 19-12-2011 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

The OMERACT Biomarker werkgroep heeft een studie ontworpen om de onafhankelijke voorspellende waarde van meerdere oplosbare biomarkers te bepalen (bv MMP3, CTX-II, CTX-1, OPG, RANKL). Deze biomarkers worden gezien als goede kandidaten om structurele...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Gewrichtsaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON35219

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DE RA BIODAM STUDIE

Aandoening

- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

reumatoïde artritis; reuma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: CaRE Arthritis

Overige ondersteuning: CaRe Arthritis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: behandelstrategie, DMARDs, prognose, reumatoïde artritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Radiologische progressie in gewrichtsschade volgens de gemodificeerde Sharp/Van der Heijde score (SHS) (range 0-448) beoordeeld op rontgenfoto*s van handen en voeten, verkregen op tijdstip van inclusie en na 6 maanden follow-up, waarbij de patient behandeld wordt met standaard DMARDs of combinatie van DMARD/anti-TNF therapie.

Secundaire uitkomstmaten

1. Radiologische progressie volgens SHS (Sharp/Van der Heijde score), na 1 jaar follow-up onder standaard DMARD therapie of combinatie DMARD/anti-TNF therapie.
2. Radiologische progressie volgens SHS, na 2 jaar follow-up onder standaard DMARD therapie of combinatie DMARD/ anti-TNF-therapie.
3. Radiologische progressie volgens SHS erosie score (range 0-280)
4. Verandering biomarker concentratie tussen baseline en 3 maanden na start van standaard DMARD-therapie.
5. Verandering biomarker concentratie tussen baseline en 3 maanden na start van monotherapie methotrexaat.
6. Verandering in biomarker concentratie tussen begin verandering in standaard DMARD therapie en 3 maanden later.
7. Verandering in biomarker concentratie tussen start combinatie DMARD/anti-TNF therapie en 3 maanden later.

8. Verandering biomarker concentratie tussen baseline en 6 maanden na start van standaard DMARD-therapie.
9. Verandering in biomarker concentratie tussen begin verandering in standaard DMARD therapie en 6 maanden later.
10. Verandering in biomarker concentratie tussen start combinatie DMARD/anti-TNF therapie en 3 maanden later.
11. Corresponderende veranderingen in DAS44, aantal gezwollen en pijnlijke gewrichten, pijnscores, functiescore en veranderingen in BSe, CRP, Hb, aantal trombocyten ed.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er is consensus binnen de reumatologische wereld over het doen van onderzoek naar identificatie en validatie van biomarkers die structurele schade kunnen weergeven en daarbij gebruikt kunnen worden in klinische studies, maar ook in de klinische praktijk. De ernst van de ziekte (RA, reumatoïde artritis) wordt meestal gemeten met behulp van klinische uitkomstmaten, welke moeilijk te kwantificeren zijn en waarvan de voorspellende waarde voor structurele schade eindpunten slecht is. Traditionele ontstekingsparameters (BSe en CRP) missen specificiteit en correleren slecht met schade tenminste op individueel patiënten niveau. Röntgenfoto's blijven de gouden standaard, maar kunnen schade niet in een vroeg stadium weergeven en ook worden de patiënten met een bepaald risico voor gewrichtsschade hiermee niet geïdentificeerd. De slechte prognose die samenhangt met vroege en destructieve RA en het voordeel van beschikbaarheid agressieve behandelstrategieën heeft geleid tot het benadrukken van het stellen van een vroege diagnose en het vroeg starten van agressieve behandelstrategieën (met TNF-alpha remmer). Het grootste probleem van management van RA-patiënten is de vroege identificatie van patiënten die een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van ernstige en destructieve ziekte. Identificatie van oplosbare biomarkers die voorspellend zijn voor radiologische progressie zou zeer waardevol zijn voor zowel klinisch onderzoek als voor de klinische praktijk:

1. Het zou de selectie van patiënten met een verhoogd risico voor radiologische progressie in klinische

studies verbeteren en daarmee het benodigd aantal patiënten voor de studie en de tijdsduur van de studie kunnen verminderen.

2. Het zou in de klinische praktijk de identificatie van patiënten met een verhoogd risico op ziekteprogressie en dus benodigde agressieve behandeling vroeg in het ziektebeloop verbeteren.

3. Het zou het behandelen en begeleiden van patiënten gedurende het ziektebeloop kunnen verbeteren door een *vroeg-waarschuwingssignaal* af te geven aan klinici waarbij wordt aangegeven dat agressieve behandeling nodig is om de ontwikkeling van structurele gewrichtsschade te beperken.

Als actieve en agressieve reumatische ziekte geïdentificeerd zou kunnen worden vroeg in het ziektebeloop met behulp van biomarkers, dan zou dit het starten van anti-TNF α therapie vroeg in het ziektebeloop, in tegenstelling tot het vertraagd starten hiervan bij gebruik van standaard DMARDs (disease modifying anti-rheumatic drugs), kunnen ondersteunen.

De huidige studie zal

daarom de voorspelbare waarde van standaard klinische en laboratorium variabelen, die worden gebruikt om ziekte ernst aan te duiden, bepalen, maar ook die van belangrijke oplosbare kandidaat biomarkers. Tevens zullen de data van deze studie gebruikt worden om risicofactoren en prognostische factoren te bepalen (gebaseerd op klinische en biologische parameters) voor patiënten op standaard DMARD-therapie. Bovendien zullen de resultaten van deze studie gebruikt worden om de consequentie van verschillende behandelstrategieën op diverse biomarkers te analyseren. De resultaten van de huidige studie zullen belangrijke implicaties hebben voor individuele patiënten, maar ook voor de maatschappij, aangezien de data het inzicht en toepassing van verschillende behandelstrategieën zal verbeteren. Bovendien zal de huidige studie het juiste en tijdelijke gebruik van dure biologische medicijnen bevorderen door ze in te zetten bij die patiënten waar de voordelen groter zijn dan de risico's.

Doel van het onderzoek

The OMERACT Biomarker werkgroep heeft een studie ontworpen om de onafhankelijke voorspellende waarde van meerdere oplosbare biomarkers te bepalen (bv MMP3, CTX-II, CTX-1, OPG, RANKL). Deze biomarkers worden gezien als goede kandidaten om structurele schade bij RA te voorspellen en worden in het huidige onderzoek gemeten bij patiënten met RA die standaard DMARD therapie en anti-TNF-therapie krijgen.

Onderzoeksopzet

Deze OMERACT studie is een observationele studie. De studie is zodanig opgezet dat de volgende essentiële data kunnen worden verzameld:

A. Verandering in biomarker na verandering/start van standaard DMARD therapie

of na toevoeging van anti-TNF-alpha therapie.

1. Verhoging dosis methotrexaat (MTX) met ≥ 10 mg per week tot maximum dosis van 25mg/week
2. Toevoegen ander DMARD
3. Overgaan naar ander DMARD
4. Toevoegen anti-TNF-alpha therapie

B. Verandering in biomarker in relatie tot verandering in co-variaten/voorspellende factoren gedurende de studie.

Ziekte-activiteit zal systematisch iedere 3 maanden gemeten worden (DAS44 score). Veranderingen in standaard DMARD en/of anti-TNF-alpha therapie zullen geïmplementeerd worden volgens de EULAR richtlijnen 2010. Hierbij streeft men remissie na (DAS44 <1.6) bij patiënten die standaard DMARD therapie krijgen in de setting van vroege ziekte en streeft men lage ziekte-activiteit na (LDAS; DAS44 ≤ 2.4) bij patiënten die anti-TNF-alpha therapie krijgen in de setting van langer bestaande ziekte.

Biomarker monsters zullen iedere 3 maanden verzameld worden en voorafgaande aan verandering in DMARD en/of anti-TNF-alpha therapie (specifieke criteria zie protocol).

C. Verandering in biomarker in relatie tot verandering in radiologische schade.

Röntgenfoto's zullen iedere 6 maanden gemaakt worden (baseline, 6, 12, 18, 24 maanden).

Inschatting van belasting en risico

Patiënten worden regulier behandeld volgens de geldende richtlijnen. Er zijn geen specifieke risico's verbonden aan deelname aan deze studie. In totaal zal de studie voor de patiënten 8-9 uur in beslag nemen verdeeld over 2 jaar tijd. Er worden geen belastende onderzoeken in het kader van de studie gedaan; wel worden noodzakelijke bloedonderzoeken gedaan, röntgenfoto's iedere 6 maanden genomen en vragenlijsten ingevuld.

Contactpersonen

Publiek

CaRE Arthritis

4570 Enterprise Square, 10230 Jasper Avenue
Edmonton, Alberta T5J 4P6
CA

Wetenschappelijk

CaRE Arthritis

4570 Enterprise Square, 10230 Jasper Avenue
Edmonton, Alberta T5J 4P6
CA

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)

- 18 jaar of ouder;
- RA volgens in 2010 vastgestelde criteria voor reumatoïde artritis;
- gewrichtsklachten/symptomen $\geq$ 3 maanden voor screening;
- DAS44 > 2.4 ;
- Start DMARD therapie (methotrexaat, salazopyrine, hydroxychloroquine, chloroquine, leflunomide) of:
 - verhoging dosering methotrexaat met 10 mg of meer per week met een maximum dosering van 25 mg/week (in geval dosering al > 15 mg, behoeft toevoeging DMARD/anti TNF of switch naar andere DMARD);
 - toevoeging andere DMARD;
 - switch naar andere DMARD;
 - start van 1ste anti-TNFalfa therapie (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab);
- indien al DMARD therapie is ingesteld, dan moet deze 3 maanden voor baseline visite stabiel zijn in dosering;
- indien al systemische steroïden therapie ingesteld is, dan moet de dosering 1 maand voor baseline visite stabiel zijn in dosering (prednison $\leq 7,5$ mg/dag)
- toestemming tot deelname aan de studie middels tekenen van informed consent formulier;

- patient zal gedurende minimaal 24 maanden vanaf baseline beschikbaar zijn voor follow up.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Intra-articulaire injectie met steroïden binnen 4 weken voor baseline visite;
- Eerdere behandeling met anti-TNF α of andere biological (rituximab, abatacept, tocilizumab);
- Maligniteit minder dan 5 jaar geleden (behalve basaalcel carcinoom dat adequaat is behandeld of verwijderd, plaveiselcelcarcinoom en cervix carcinoom in situ);
- serum aspartate aminotransferase (AST) of alanine aminotransferase (ALT) waarde $\geq 3 \times$ bovengrens van normaal;
- serum creatinine waarde $>150 \mu\text{mol/liter}$ of een geschatte creatinine klaring $<75 \text{ ml/ min.}$;
- zwangerschap of borstvoeding , zwangerschapswens gedurende studieperiode, of inadequate anti-conceptie;
- Alcohol en/of medicatie gebruik, te beoordelen door onderzoeker;
- Voorgeschiedenis met:
 - a. Significante renale, hepatische, hematologische, gastrointestinale , endocriene, pulmonale, neurologische of dermatologische aandoening;
 - b. Significante cardiale aandoening, myocard infarct binnen 6 maanden voor screening, instabiele angina , hartfalen (New York Heart Association [NYHA] Class III-IV), bekende ventriculaire ritmestoornissen;
 - c. Ernstige infectie (parenteral antibiotica of ziekenhuis opname nodig) binnen 3 maanden voor baseline visite;
 - d. Active tuberculose of voorgeschiedenis met tuberculose zonder gedocumenteerde curatieve behandeling;
- Patiënten die anti-TNF therapie starten: een positieve TB screeningstest, zonder aantekening van effectieve profylaxe volgens de lokale richtlijnen;
- Significant trauma of grote operatie binnen 3 maanden voor baseline visite, of geplande operatie in het komende jaar;
- Bekende infectie met Human Immunodeficiency Virus (HIV), Hepatitis B of Hepatitis C;
- Elke klinisch significante actieve infectie, inclusief herpes laesies;
- Hematopoëtische aandoening:
 - a. Hemoglobine $\leq 10\text{g/dL}$ of Hematocriet $\leq 32\%$;
 - b. Absolute waarde leucocyten $\leq 3.0 \times 10^9/\text{L}$ (3000/mm³);
 - c. Neutrofielen $\leq 1.2 \times 10^9/\text{L}$ (1200/mm³);
 - d. Thrombocyten $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$ (100,000/mm³);
- Elke omstandigheid van patient die deelname aan de studie en volbrenging van de studieprocedures zou verhinderen (inclusief taalbarriere);
- Patient stemt niet toe in deelname aan de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 26-03-2012

Aantal proefpersonen: 70

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-12-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

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

CCMO

ID

NL38200.096.11