

Een pilot-studie van een eenmalige intra-articulaire injectie van autologe eiwitoplossing (APS) bij patiënten met artrose (OA) van de knie.

Gepubliceerd: 08-03-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Het primaire doel van de studie is om de veiligheid en verdragelijkheid van een eenmalige dosis APS bij patiënten met OA van de knie vast te stellen. Het belangrijkste secundaire doel is om het potentieel van een pijnstillende effect van een...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Gewrichtsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38437

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

APSS-11-00

Aandoening

- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Artrose van de knie, versleten knie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: BioMet

Overige ondersteuning: Industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Artrose, Autoloog, Intra-articulair

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire studieparameter bevat veiligheids- en verdraaglijkheidsdata die het aantal, timing, ernst, duur en de oplossing van aan het medisch hulpmiddel gerelateerde AE's, en niet aan het medisch hulpmiddel gerelateerde AEs inhouden; verder worden injectieplek-reacties, resultaten van lichamelijke onderzoeken, resultaten van knie onderzoeken, vitale tekenen, ECG's en resultaten van klinisch laboratorium onderzoek bekeken.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire studieparameters zullen pijn en kniefunctie betreffen. Resultaten van de WOMAC LK 3.1 vragenlijst (totaalscore en pijn, stijfheid en functionaliteit subscores) en veranderingen van baseline tot post-injectie tijdstippen zullen als geheel samengevat worden en per tijdstip. Aditioeneel worden resultaten van de 'global assessment'-vragenlijsten (CGI S, CGI C, Effectiviteit Index, PGI S en PGI C) samengevat als geheel en per tijdstip. De incidentie van patiënten die noodmedicatie gebruikt voor OA-pijn en de gemiddelde hoeveelheid noodmedicatie die gebruikt is voor OA-pijn per week zal beschrijvend samengevat worden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Knie-artrose (OA) is een langzame progressieve, degeneratieve, en invaliderende ziekte van articulaire gewrichten die niet alleen ouderen treft, maar ook jongere, actievere patiënten, bv. patiënten met trauma of die lange tijd zware sporten beoefend hebben. Opereren is een veel gebruikte en klinisch succesvolle optie van behandeling van degeneratieve artrose. Echter, de succesratio bij de behandeling van pré-degeneratieve OA is wisselend. Huidige opties zijn het toedienen van nonsteroidale anti-inflammatoire medicijnen (NSAIDs), corticosteroïde injecties en hyaluronzuur (HA) injecties. Ofschoon deze behandelingen effectief zijn bij het verzachten van de pijn bij sommige patiënten, grijpen zij niet aan op de biologische mechanismen die het voortschrijden van de ziekte veroorzaken.

OA wordt primair gekarakteriseerd door chronische pijn en gewrichtsziekte en ook door kraakbeendegeneratie en -verlies, subchondrale botvervorming en verschillende gradaties van synoviale ontstekingen. OA-pijn is een complexe respons voortkomend uit een samenspel van ontstekingen, radiologische ernst, innervatie van het articulaire kraakbeen, zenuwgevoeligheid en psychologische factoren. Ontstekingen die in verband gebracht worden met OA resulteren in gewrichtsstijfheid en pijn, waarbij patiënten potentieel lokale warmte, gevoeligheid en effusie ervaren. Ofschoon OA wordt geclassificeerd als een non-inflammatoire ziekte, zijn ontstekingen onderdeel van veel symptomen en progressie van OA. Van pro-inflammatoire cytokinen is bekend dat ze betrokken zijn bij de OA-ontwikkeling. Cytokinen zoals interleukin-1 β (IL-1), tumornecrose factor alpha (TNF α), IL-6, en IL-8 maken onderdeel uit van de initiatie en het onderhoud van ontstekingen bij medierende cel-cel interacties. Van deze wordt IL-1 verondersteld een sleutelrol te spelen. De cytokinen die geassocieerd worden met ontstekingen bij OA, primair IL-1 en TNF α , zijn ook onderdeel van kraakbeenmatrix afbraak. Deze cytokinen zetten cellen in het gewricht aan matrix metalloproteinasen (MMPs) te produceren die op hun beurt weer verantwoordelijk zijn voor de afbraak van de kraakbeen matrix. De interacties tussen chondrocyten in articulaire kraakbeen, synovium, en IL-1 β en TNF α resulteren in een positieve feedbacklus die ontstekingsprocessen en kraakbeenafbraak verder versterken met als gevolg een verhoogde beperking van kraakbeenreparatie. IL-1, TNF α , IL-6, en IL-8, samen met zenuwgroeifactor leiden ook tot zenuwgevoeligheid en -stimulatie.

Omdat zowel IL-1 en TNF α een sleutelrol spelen bij ontstekingen en kraakbeenafbraak, zou een effectieve therapie er één zijn die beide cytokinen remt. Er zijn verschillende potentiële IL-1 and TNF α -remmers die ontstekingen en matrixdegeneratie zouden kunnen beperken. De anti-inflammatoire cytokine interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) is een antagonist voor de IL-1 receptor en kan de signaalactiviteit van IL-1 blokkeren, maar heeft zelf geen signaalveroorzakende activiteit. Oplosbare vormen van de IL-1 celreceptor (sIL-1R) kunnen zich competitief hechten aan IL-1 en daarom IL-1 biologische activiteit reduceren. Additioneel, oplosbare vormen van de celreceptoren voor TNF α , bekend als sTNF RI en sTNF RII, kunnen hechten aan TNF α en voorkomen dat de cytokine zicht hecht aan een oppervlaktereceptor hetgeen zou leiden tot vuren van de cel.

In Europa is een methode onderzocht van balanceren van deze cytokinen door

autoloog geconditioneerd serum (ACS) te injecteren (op de markt gebracht door Orthogen AG als Orthokine®). De ACS bevat opgehoogde niveaus van anti-inflammatoire cytokinen en is veelbelovend gebleken bij een vergelijking met HA- en placebo- (saline) behandelingen.

APS lijkt op ACS in die zin dat beiden autologe bloedproducten zijn die geconcentreerde anti-inflammatoire cytokinen bevatten, en beiden zijn bedoeld voor intra-artculaire injectie om OA te behandelen. APS bevat de anti-inflammatoire cytokinen IL 1ra, sIL-1RII, sTNF-RI, en sTNF-RII in concentraties die veel hoger liggen dan in geboorte whole blood. Bovenop de anti-inflammatoire cytokinen zijn veel anabole cytokinen voor kraakbeen, inclusief Insuline like growthfactor1 (IGF-1) en transforming growth factor β 1 (TGF- β 1), ook geconcentreerd in vele hogere niveaus dan te vinden is in whole blood.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van de studie is om de veiligheid en verdragelijkheid van een eenmalige dosis APS bij patiënten met OA van de knie vast te stellen. Het belangrijkste secundaire doel is om het potentieel van een pijnstillende effect van een eenmalige dosis APS bij patiënten met OA van de knie vast te stellen. Andere secundaire doelen betreffen het onderzoeken van een potentieel klinisch voordeel van de functionaliteit en stijfheid van het gewricht.

Onderzoeksofzet

Deze eerste in de mens, open-label, poliklinische studie zal de veiligheid, verdraagelijkheid en potentieel klinisch voordeel van een eenmalig toegediende dosis van APS bij patiënten met OA van de knie onderzoeken, waarbij op zijn minst 1 voorgaande conservatieve OA behandeling is mislukt (fysiotherapie en/of eenvoudige pijnstilling).

Gepland is om 10 patiënten te behandelen in één centrum in Europa.

Tijdens Visite 1, nadat de patiënten toestemming hebben gegeven, worden patiënten gescreend op geschiktheid. Screening onderzoeken bevatten demografie, medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, knie onderzoek, vitale tekenen, ECG, klinische laboratorium tests (hematologie, stolling, bloedchemie en urine analyse), een serum zwangerschapstest (indien van toepassing), een urinetest op medicijn- en alcoholgebruik en de Western Ontario and McMaster Universities OA index-vragenlijst die gebruik maakt van de Likert scale, Versie 3.1 (WOMAC LK 3.1). Patiënten zal gevraagd worden geen noodmedicatie (acetaminophen) gedurende tenminste 48 uur voor Visite 2 (Dag 1) en volgende visites te gebruiken.

Tot 8 weken na screening zullen patiënten terugkeren naar het ziekenhuis 's morgens voor Visite 2, de behandelingsvisite (Dag 1). Voor APS voorbereiding en behandeling worden baseline onderzoeken gedaan, waaronder vitale tekenen, knie onderzoek, een urine zwangerschapstest (indien van toepassing), de WOMAC LK 3.1

vragenlijst en Global Impression of Severity (van OA) schalen (PGI-S and CGI S), door de patiënt en de klinisch onderzoeker.

Patiënten zullen een bloedafname ondergaan waaruit de APS zal worden bereid voor injectie en om cytokine niveaus te meten. Nadat alle (indien mogelijk) gewrichtsvloeistof is opgezogen, zal ongeveer 2,5ml APS in het gewricht geïnjecteerd worden. Omdat dit een eerste studie in de mens is, zullen alle patiënten die een injectie van APS ontvangen, gemonitord worden in het ziekenhuis gedurende 2 uur na de injectie en thuis gebeld worden in de namiddag en avond om de veiligheid en verdragelijkheid te beoordelen.

Ook zullen de eerste 3 of 4 patiënten die een injectie met APS ontvangen sequentieel behandeld worden met een minimum van 24 uur tussen hen. De onderzoeker zal alle patiënten 24 tot 26 uur post-injectie bellen om te verifiëren of alles goed men hen gaat. Als er geen nadelige effecten worden gezien, zullen de volgende patiënten sequentieel behandeld worden zonder vereiste van een minimuminterval tussen hen. Voordat patiënten het ziekenhuis verlaten (na 2 uur na de injectie), wordt hen verteld om de fysieke activiteit gedurende 14 dagen te beperken tot een minimum (om niet het pré-injectie niveau te overstijgen). Als patiënten verwachten hun inspanningsniveau's significant te verhogen op enig tijdstip gedurende de studie, zal hun gevraagd worden om het centrum te contacteren om hun inspanningsniveau's te bespreken. De onderzoeker of staf van het centrum zullen elke patiënt op Dag 2 en Dag 3 bellen om elke nieuwe AE of co-medicatie te registreren. Veiligheid en verdragelijkheid zullen worden beoordeeld post-injectie tijdens Visite 3 t/m 7 (in Week 1, Week 2, en Maanden 1, 3, and 6, respectievelijk). In Week 1 en 2 en Maand 1, 3, and 6 zullen na de injectie de ernst en frequentie van de pijn, stijfheid en gewrichtsfunctionaliteit worden beoordeeld door de patiënt die de WOMAC LK 3.1-vragenlijst gebruikt. Ook worden op deze tijdstippen globale inschattingen van de verandering van de ernst van OA ten opzichte van baseline gemaakt door de patiënt en de onderzoeker (Clinical and Patient Global Impression-Change, CGI-C and PGI-C).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen een eenmalige injectie met autologe proteïne oplossing in de knie krijgen.

Inschatting van belasting en risico

Belasting voor de patiënt:

Patiënten zullen ongeveer 2 uur in het ziekenhuis moeten blijven na de injectie, zodat de arts zeker is dat er geen calamiteiten optreden na de injectie. het centrum zal de patiënt ook in de namiddag en avond bellen en ook op de 1e en 2e dag na de injectie om te informeren naar hun gezondheid.

De patiënt zal 5 keer naar het ziekenhuis terugkeren gedurende de volgende 6

maanden (na 1 week, 2 weken, daarna na 1, 3 en 6 maanden) en tijdens elke visite zal het ziekenhuis 2 vragenlijsten invullen (in totaal ongeveer 30 minuten). Ze zullen ook aan hun knie onderzocht worden.

De studiearts zal in totaal 151ml bloed afnemen (ongeveer een half kopje) gedurende de studie (2 afnames van 55ml voor het injectiebloed en ongeveer 10ml bloed voor de analyse voor laboratoriumtests gedurende elk van de volgende visites: visite 1 [screening], visite 4 [week 2] en visite 7 [maand 6])

Risico's en complicaties voor de patiënt:

De mogelijke neveneffecten van bloedafnames zijn hetzelfde als bij elke bloedafname. Deze houden pijn, bloedingen en blauwe plekken in. Er is ook een laag risico op infectie, diep veneuze trombose, littekenvorming of zenuw/zenuwstelsel beschadiging. Mogelijke neveneffecten van de knie-injectie zijn bekend van andere knie-injecties en houden verergering van pijn en/of kniefunctie en zwelling in. Deze kunnen enkele dagen aanhouden. Er is ook een kans op infectie.

Voordelen en nadelen van deelname:

Er is een mogelijkheid van een heilzame repons op de behandeling en de patiënt zal extra onderzoek van zijn knie hebben. Deze extra onderzoeken houden echter verdere visites aan het ziekenhuis in.

Contactpersonen

Publiek

BioMet

East Bell Drive 56
Warsaw, Indiana 46582
US

Wetenschappelijk

BioMet

East Bell Drive 56
Warsaw, Indiana 46582
US

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. Mannelijk of vrouwelijk ≥ 40 jaar.
2. Body mass index (BMI) ≤ 40 kg/m².
3. Een radiografie in staande positie van de knie die een Kellgren graad van 2 of 3 laat zien (binnen 6 maanden voor de screening of gedurende de screening).
4. Frequentie van kniepijn op de meeste dagen (>15 dagen) in de laatste maand.
5. Diagnose van unilaterale OA van de knie volgens het American College of Rheumatology (ACR) criteria (klinische en radiologische categorieën) gebaseerd op een röntgenfoto die gemaakt werd binnen zes maanden voor screening.
7. Op de WOMAC LK 3.1 vragenlijst moet de gemiddelde totale score van de 5 pijn-subschaal items tezamen ≥ 2.0 zijn bij screening en baseline (Dag 1 pré-injectie).
8. Tenminste 1 mislukte conservatieve OA therapie (fysiotherapie en/of eenvoudige pijnstillers).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Op Dag 1 (pré-injectie), aanwezigheid van actieve infectie of abnormale effusie in de knie op te merken door een lichamelijk onderzoek (bv. erythema, roodheid, hitte, zwelling).
2. Gediagnosticeerd met reumatoïde artritis (RA), Reiter's syndroom, psoriatische artritis, ankylose spondylitis, chondromalacia, artritis secundair t.o.v. andere inflammatoire ziekten (bv. inflammatoire galblaas ziekte [IBD] sarcoïdose of amyloïdose).
3. Artritis van metabole oorsprong.
4. Ipsilaterale heup OA.
5. Onbehandeld traumatisch letsel van de knie.
6. Beperkte dagelijkse activiteit om redenen anders dan OA.
7. Aanwezigheid van operatieve hardware of een ander lichaamsvreemd voorwerp in de

- knie.;Voor of begeleidende OA behandelingsgerelateerde criteria:
8. Artroscoopie of open knie operatie binnen 12 maanden voor de screening.
 9. Intra-articulaire steroïde injecties in een gewricht binnen 3 maanden voor de screening.
 10. Intra-articulaire hyaluronzuur (HA) in een gewricht binnen 6 maanden voor de screening.
 11. Andere intra-articulaire therapie in een gewricht binnen 3 maanden voor de screening.
 12. Systemische steroïden genomen binnen 2 weken voor de screening.
 13. Geplande/te verwachten operatie van de knie gedurende de studieperiode.;Patient gerelateerde criteria:
 14. Elk klinisch significant resultaat bij screening (waarden of bevindingen buiten normale waarden die door de onderzoeker als klinisch significant gezien worden).
 15. Actieve of geschiedenis van kwaadaardigheid anders dan non-melanoom huidkanker.
 16. Elke serieuze, niet kwaadaardige, significante, acute of chronische medische conditie (bv. diabetes, cardiopathie) of actieve psychiatrische ziekte, die in de ogen van de onderzoeker de veiligheid van de patiënt in gevaar kan brengen, het vermogen van de patiënt beperkt om de studie geheel te doorlopen, en/of de doelen van de studie in gevaar brengt.
 17. Huidbeschadiging op de knie waar de injectie gepland is.
 18. Zwangere of borstvoeding gevende moeders, of vrouwen waarvan te verwachten is dat ze een kind krijgen en die geen betrouwbare vorm van geboortecontrolle willen gebruiken gedurende de studie.
 19. Geschiedenis van afhankelijkheid van alcohol of drugs en/ of positieve screeningresultaten van urinetests op drugs en alcohol.
 20. Gebruikte een experimenteel medicijn of medisch hulpmiddel binnen 30 dagen voor screening, of 5 halfwaardetijden, welke van de 2 langer is.
 21. Gebruikte een experimenteel biologisch middel binnen 60 dagen voor screening.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 19-04-2013

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	APS Apparaat met ACD-A
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Maxima Medisch Centrum (Veldhoven)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Maxima Medisch Centrum (Veldhoven)

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
Ander register	De studie is geregistreerd in Clinicaltrials.gov. Registratie nummer is NCT01773226
CCMO	NL42960.015.12