

Dubbelblind, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, multicentrische fase III klinisch onderzoek betreffende het vergelijk van de combinatie van ursodeoxycholzuur capsules plus budesonide capsules of ursodeoxycholzuur capsules plus placebo voor de behandeling van primaire biliaire cirrose.

Gepubliceerd: 08-07-2008 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

Het doel van dit onderzoek is het vergelijken van de werkzaamheid en veiligheid van een combinatie therapie met ursodeoxycholzuur plus budesonide vs. ursodeoxycholzuur plus placebo in de behandeling van primaire biliaire cirrose. Verder wordt de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Lever- en galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON33623

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Ursodeoxycholzuur plus budesonide vs. ursodeoxycholzuur alleen bij PBC.

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

ontsteking van de galgangen van de lever, Primaire biliaire cirrose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Dr. Falk Pharma GmbH

Overige ondersteuning: Dr. Falk Pharma GmbH;Freiburg;Duitsland

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Budesonide, Patiënten, Primaire biliaire cirrose, Ursodeoxycholzuur (UDCA)

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Aantal patiënten zonder therapiemislukking na een behandeling van 3 jaren.

Definitie van een mislukte behandeling:

- dood, of
- registratie op de wachtlijst voor levertransplantatie, of
- cirrose bevestigd door histologie (indeling volgens Ludwig), of
- bestaan van esofagus varices en/of asciten

Secundaire uitkomstmaten

- normalisatie van serum AP waarden
- verbetering van serum AP en bilirubine waarden
- serum bilirubine waarden boven de 50 $\mu\text{mol/L}$ (3.0 mg/dl), of

vermindering van de serum albumine telling van 10% en tot een waarde van minder dan 34 g/L

- toestand van pruritus (gemeten door VAS)

- toestand van vermoedheid (gemeten door PBC-40)
- toestand van Mayo Risk Score
- beoordeling van ontstekingsactiviteit
- levenskwaliteit door PBC-40
- globale beoordeling van werkzaamheid door patiënt en onderzoeker
- vermindering van de telling van de aantal trombocyten tot $< 135.000/\text{mm}^3$
- vermindering van de protrombine ratio van meer dan 25% en een waarde van $< 70\%$
- marker van fibrose (hyaluronzuur)
- verdubbeling van serum concentratie van hyaluronzuur tot meer dan $80 \mu\text{g/L}$ of toename tot een waarde van meer dan 100 $\mu\text{g/L}$

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Op dit ogenblik is alleen een behandeling met UDCA goedgekeurd voor het behandelen van PBC. De behandeling is het meest effectief als al in een vroeg stadium van de ziekte begonnen wordt met de behandeling. Budesonide, een plaatselijk werkende corticosteroïde, lijkt een geschikte toevoeging te zijn bij de behandeling met UDCA. De werkzaamheid van budesonide bij de ziekte van Crohn, een ontsteking van de darm, is bewezen. Bovendien werd budesonide ook bij verschillende leverziekten gebruikt. Tot dusver werden nog maar twee studies uitgevoerd om de combinatie van budesonide en UDCA bij de behandeling van PBC te onderzoeken. Beide studies toonden een superioriteit van de combinatiebehandeling vergeleken met de UDCA-monotherapie, en budesonide werd goed verdragen.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is het vergelijken van de werkzaamheid en veiligheid van een combinatie therapie met ursodeoxycholzuur plus budesonide vs. ursodeoxycholzuur plus placebo in de behandeling van primaire biliaire cirrose. Verder wordt de veiligheid en tolerantie in de vorm van tegengestelde

uitkomsten en laboratoriumparameter bepaald. Ten derde wordt de levenskwaliteit van de patiënt bepaald.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, multicentrische, comparatieve fase III klinisch onderzoek aan welke 183 patiënten deelnemen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten met een behandeling met UDCA/budesonide of UDCA alleen voor 36 maanden.

Inschatting van belasting en risico

11 bezoeken aan het ziekenhuis; 9 x lichamelijk onderzoek, 11 x vitale tekens, 11 x bloedafnames (totaal 225 mL bloed) voor veiligheid/serologie/marker van fibrose (hyaluronzuur)/bot metabolisme, 11 x urine afname, 2 x lever biopten, 2 x FibroScan (optionaal), 3 x botdichtheidsmeting, 4 x toestand van pruritus, 4 x vragenlijsten (vermoedheid, levenskwaliteit), behandeling met budesonide/UDCA of UDCA alleen voor 36 maanden, 1 dagboek voor geneesmiddelen/adverse events/aanvullende medicatie (alleen invullen voor afwijkingen van regelmatige inname/klachten) voor 36 maanden.

De in de studie gebruikte geneesmiddelen zijn allemaal toegelaten voor gebruik in Nederland, dus hun veiligheid is bewezen. Het afnemen van leverbiopten is een ingreep met weinig risico. Het kan echter in zeldzame gevallen toch komen tot complicaties. Een bloedafname kan klachten veroorzaken als bv. blauwe plekken, ontsteking op de injectieplaats etc.

Contactpersonen

Publiek

Dr. Falk Pharma GmbH

Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
DE

Wetenschappelijk

Dr. Falk Pharma GmbH

Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
DE

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. Getekende toestemmingsverklaring
2. Leeftijd > 18 jaar
3. UDCA behandeling voor tenminste 6 maanden vóór inclusie
4. Leverbiopsie overeenkomstig met PBC
5. Leverbiopsie afgenomen binnen 6 maanden vóór inclusie
6. PBC patiënten waar het risico bestaat dat de ziekte zich verergert gebaseerd op volgende criteria:
 - serum alkaline fosfatase * 3 voud boven de normale waarden (overeenkomstig met 312 U/L voor vrouwen en 387 U/L voor mannen) sinds de diagnose van PBC
 - of
 - ALT of AST * 2 voud boven de normale waarden (overeenkomstig met 70 U/L voor vrouwen en 100 U/L voor mannen) bij inclusie of
 - totaal bilirubin > 1.0 mg/dL of
 - matige tot ernstige periportale of periseptale lymphocytic interface hepatitis of
 - periportale of portale fibrose met verschillende septa (Ludwig stage III) zonder cirrose
7. Type 2 anti-mitochondriale antistoffen > 1:40 door indirect immunofluorescence
8. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten goede anticonceptiemiddelen gebruiken, d.w.z. hormonale anticonceptie, intra uterien pessarium (IUD), dubbele barrière-methode (condooms en extra spermicide), de partner heeft # vasectomie ondergaan en betrokkene heeft een monogame relatie. De onderzoeker is er verantwoordelijk voor of de patiënt zich op een goede manier

aan geboortebepierking onderwerpt om aan het onderzoek deel te nemen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. histologische bevestiging van cirrose
2. positieve hepatitis B of C serologie
3. positieve HIV serologie
4. primaire sclerosing cholangitis
5. ziekte van Wilson
6. ziekte van celiac (indien niet gecontroleerd)
7. alpha1-anti-Trypsin-deficientie
8. hematochromatosis
9. autoimmuun hepatitis
10. Behandeling met corticosteroïden (behalve inhalatieve corticosteroïden) binnen de afgelopen 2 maanden vóór inclusie en/of behandeling met één van de volgende geneesmiddelen binnen 3 maanden vóór inclusie: colchicine, azathioprine of andere immunosuppressieve geneesmiddelen, chlorambucil, D-penicillamine, fibraten of anti-hyperlipidemische medicatie.
11. Behandeling met ketoconazole of andere CYP3A-remmende geneesmiddelen binnen de afgelopen 4 weken vóór de baseline bezoek, rifampicin (tot aan 600 mg/d) is toegestaan voor de behandeling van pruritus tot de baseline bezoek
12. teken van portale hypertensie vastgesteld door sonografie of endoscopie
13. ascites of medische geschiedenis van ascites
14. hepatische encefalopathie of medische geschiedenis van hepatische encefalopathie
15. Totaal bilirubin > 3.0 mg/dl
16. Albumine < 36 g/L
17. prothrombine tijd < 70%
18. trombocytentelling < 130.000/mm³
19. osteoporose bevestigd door bot densitometrie
20. Diabetes mellitus (gedefinieerd als B-glucose > 125 mg/dl op nuchtere maag), zelfs indien gecontroleerd
21. hypertensie, gedefinieerd door een aanhoudende hoge bloeddruk > 140/90 mmHg
22. Twijfel of patiënt wel meewerkt (twijfel dat patient 36 maanden in de studie blijft)
23. Ernstige co-morbiditeit welke de levensverwachting reduceerd
24. Bekende intolerantie vanwege hypergevoeligheid/weerstand voor medicijnen of eenzelfde chemische medicijnstructuur of farmacologisch profiel
25. Zwanger of geplande zwangerschap of borstvoeding
26. Participatie aan een ander klinisch onderzoek binnen de laatste 30 dagen, gelijktijdige deelname aan een ander klinisch onderzoek, of vroegere deelname aan dit onderzoek

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-06-2009
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Budenofalk capsules met gereguleerde afgifte 3 mg
Generieke naam:	budesonide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ursofalk 250 mg capsules
Generieke naam:	ursodeoxychoolzuur
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2008
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-05-2015
Soort:	Amendement
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	EUCTR2007-004040-70-NL
CCMO	NL22490.018.08