

Het optimaliseren van de behandeling van psoriasis met methotrexaat; na 40 jaar de eerste doserings-studie.

Gepubliceerd: 20-12-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Het doel van dit onderzoek is de behandeling van psoriasis met methotrexaat te optimaliseren door het creëren van bewijs voor de optimale dosis van methotrexaat (op korte- en lange termijn) met de grootste afname in ziekteactiviteit en met de...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Epidermale en dermale aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON37246

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DOME-studie

Aandoening

- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

psoriasis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Omdat dit onderzoek reguliere zorg betreft (behandeling volgens de richtlijn) is er geen extra financiering noodzakelijk.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dosering, methotrexaat, psoriasis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het bepalen van de dosis (7.5mg/week of 15 mg/week) waarop het grootste aantal proefpersonen *PASI 75 bereikt (uitgedrukt in het aantal proefpersonen die een afname van de PASI van 75% bereiken op week 16 ten opzichte van week 0)

Secundaire uitkomstmaten

- Vergelijking van ziekteactiviteit, uitgedrukt in *PASI 75 met de uitgangswaarde in week 4, 8, 28, 40 en 52 in de twee behandelingsgroepen.
- Vergelijking van activiteit van nagelpsoriasis, uitgedrukt in *NAPSI ten opzichte van de uitgangswaarde in week 8, 16, 28, 40 en 52 in de twee behandelingsgroepen.
- Vergelijking van ziekteactiviteit, uitgedrukt in IGA en de PGA ten opzichte van de uitgangswaarde in week 8, 16, 28, 40 en 52 in de twee behandelingsgroepen.
- Om de kwaliteit van leven (gemeten aan de hand Skindex-29 vragenlijst en de DLQI) te vergelijken met de uitgangswaarde in week 4, 8, 16, 28, 40 en 52 in de twee behandelingsgroepen.
- Om de bijwerkingen van MTX te controleren in de twee verschillende behandelingsgroepen. Dit zal gebeuren door middel van standaard vragenlijsten en bloedafname. Voor het meten van hepatotoxiciteit nemen we transaminase screening en PIIINP af en tevens wordt (indien mogelijk in het deelnemende centrum) een fibroscan gedaan. De fibroscan is opgenomen, omdat PIIINP soms

fout-positief kan zijn, vooral bij patiënten met artritis psoriatica.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Indien patiënten met matig tot ernstige chronische plaque psoriasis niet reageren op behandeling met topicale en/of foto(chemo)therapie is de volgende stap systemische therapie. Methotrexaat (MTX) is daarbij vaak de eerste keuze. MTX wordt op grote schaal voorgeschreven als systemische behandeling voor psoriasis sinds Gubner in 1951 het voor het eerst beschreven heeft. Het werd goedgekeurd door de Food and Drug Association (FDA) voor de behandeling van psoriasis in 1971. Naast psoriasis zijn er vele andere inflammatoire aandoeningen (naast label ook off-label gebruik), waarin MTX therapie is geïndiceerd. Een voorbeeld hiervan is reumatoïde artritis voor label gebruik. De ziekte van Crohn en atopische dermatitis zijn off-label indicaties. Ondanks de klinische waarde, heeft MTX een aantal mogelijk ernstige bijwerkingen, zoals myelosuppressie, pneumonitis en gastro-intestinale aandoeningen met de meest prominente op lange termijn zijnde levertoxiciteit. In de praktijk is er een grote variatie in de dosering van MTX. Richtlijnen en expert meetings onderstrepen dit hiaat aan bewijs. Wanneer de behandeling met MTX niet voldoende is, zijn biologics vaak de volgende optie in het behandel spectrum. De kosten die deze geneesmiddelen impliceren vormen een volgend probleem in de financiering van de gezondheidszorg en optimaliseren van de behandeling met MTX kan het gebruik van biologics mogelijk voorkomen dan wel uitstellen en zo de toenemende kosten in de gezondheidszorg drukken.

Naar aanleiding van alle bovengenoemde argumenten, stellen wij een onderzoek voor naar de optimale dosering van MTX om te bepalen bij welke dosis de maximale klinische verbetering bereikt wordt (gemeten met oa de PASI), met de minste bijwerkingen (gecontroleerd door standaard vragenlijsten en bloedafname). Naast de initiële dosis wordt ook een opbouwend/afbouwend regime onderzocht.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is de behandeling van psoriasis met methotrexaat te optimaliseren door het creëren van bewijs voor de optimale dosis van methotrexaat (op korte- en lange termijn) met de grootste afname in ziekteactiviteit en met de minste bijwerkingen.

Onderzoeksopzet

Wij stellen een single-blind (blinded outcome assessor), gerandomiseerde,

klinische studie voor, waarbij een totaal van 80 patiënten zullen worden geïncludeerd in 2 verschillende groepen (zie 5.4 in protocol: sample size calculation). Beide groepen zullen beginnen met een enkele test dosis van 5 mg om idiosyncrasy op te sporen. De ene groep zal beginnen met 7,5 mg MTX per week, de ander met 15 mg MTX per week. Doses worden verhoogd of verlaagd op basis van klinische verbetering met een maximum van 25 mg per week (zie tabel 1 protocol). Beide groepen zullen gelijktijdig worden behandeld met 5 mg foliumzuur per week, de dag na MTX toediening, om bijwerkingen te voorkomen. Patiënten zullen worden gerekruteerd uit de polikliniek dermatologie van het Academisch Medisch Centrum (Amsterdam, Nederland) en de polikliniek dermatologie van het Radboud ziekenhuis (Nijmegen, Nederland), met inbegrip van patiënten die verwezen worden door perifere dermatologen. Aangesloten klinieken zullen gecontacteerd worden om geschikte patiënten door te verwijzen voor deze studie. Voor een gedetailleerde beschrijving van de studiepopulatie met in- en exclusie criteria zie onderzoekspopulatie hieronder. Schriftelijke toestemming moet worden gegeven door de proefpersonen. Randomisatie zal web-based zijn met het verbergen van toewijzing. Het onderzoek zal worden uitgevoerd in overeenstemming met de ICH-GCP-richtlijnen. We zullen kijken naar korte-en lange termijn klinische verbetering en bijwerkingen. Patiënten zullen worden gecontroleerd tot en met 52 weken. Primaire en secundaire uitkomst gegevens zullen worden geanalyseerd volgens het intention-to-treat principe. Drop-outs zullen worden behandeld door de multiple imputation methode. Passende en niet-parametrische statistiek zal worden gebruikt. 95% betrouwbaarheidsintervallen zullen worden gebruikt voor het uitdrukken van statistische onzekerheden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De ene groep zal beginnen met 7,5 mg MTX per week, de ander met 15 mg MTX per week. Doses worden verhoogd of verlaagd basis van de klinische verbetering met een maximum van 25 mg per week. Beide groepen zullen gelijktijdig worden behandeld met 5 mg foliumzuur per week, de dag na MTX toediening, om bijwerkingen te voorkomen.

Inschatting van belasting en risico

Deze studie brengt geen extra belasting en risico's voor de patient met zich mee, daar de patient behandeld wordt volgens de Nederlandse richtlijn psoriasis recentelijk uitgegeven door de NVDV.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
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)

- Patienten ouder dan 18 jaar
- Patienten gediagnostiseerd met psoriasis
- Patienten bij wie de behandelend dermatoloog wil starten met behandeling met methotrexaat.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

De exclusie criteria die gehanteerd worden voor dit onderzoek zijn de contra-indicaties voor

de behandeling met MTX zoals gehanteerd in de recentelijk gepubliceerde Nederlandse richtlijn psoriasis:

- mannen of vrouwen met een actieve kinderwens
- zwangeren of vrouwen die borstvoeding geven
- alcohol-of drugs gebruik
- ernstige infecties
- immuunstoornis
- beenmerg dysfunctie of andere hematologische afwijkingen
- ernstige lever- of nierfunctiestoornissen
- significant slechte longfunctie
- ulcus ventriculi of duodeni
- gebruik van gecontraïndiceerde medicatie (als hepatotoxische medicatie zoals barbituraten, medicatie die interfereert met de nierfunctie als sulfamethoxazol, NSAID's en penicilline of foliumzuur antagonisten als trimethoprim.);Ook patienten met non plaque type psoriasis zullen worden geexcludeerd.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Blindering:	Enkelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
(Verwachte) startdatum:	01-10-2012
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	methotrexaat
Generieke naam:	methotrexaat

Registratie:

Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Afgewezen

Datum: 22-10-2012

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	EUCTR2012-003491-39-NL
CCMO	NL41599.018.12