

Thiopurines in combinatie met een lage dosering allopurniol: een prospectieve one way cross-over studie

Gepubliceerd: 17-05-2016 Laatst bijgewerkt: 16-04-2024

Het doel van dit onderzoek is om de mogelijkheid te onderzoeken om de eigen patiëntenpopulatie te behandelen met 50 mg allopurinol, in plaats van 100 mg, in combinatie met een thiopurine waarbij gekeken zal worden naar intrapatiënt spiegels van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42907

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ThiLDA-studie

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

darmontsteking Crohn, inflammatoire darmziekten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Meander Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ziekenhuisbudget

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: allopurinol, colitis, crohn, thiopurine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

* 6-TGN en 6-MMP concentraties.

Dit zijn de metabolieten van de gebruikte thiopurine (zie ook hoofdstuk 1 studieprotocol). De concentraties deze metabolieten worden zowel vóór als na de interventie middels een gevalideerde UPLC-analyse gemeten.

Secundaire uitkomstmaten

* Verdraagbaarheid allopurinol o.b.v. incidentie bijwerkingen

Het wel of niet optreden van bijwerkingen (dichotome uitkomst) vóór en na de interventie zal worden vergeleken.

* Allopurinol spiegels

De allopurinol spiegels worden geanalyseerd m.b.v. een gevalideerde HPLC-analyse waardoor bijzonderheden qua metabolieten concentraties mogelijk kunnen worden verklaard of gecorreleerd aan de allopurinol spiegels. Tevens kan de therapietrouw na de interventie hiermee indirect worden *gecontroleerd*.

* Enzymactiviteit XO, TPMT en HPRT

Deze enzymen zijn betrokken bij de metabolisering van thiopurines en hun metabolieten. Daarnaast wordt het enzym xanthine-oxidase (XO) geremd door allopurinol. De activiteit van de genoemde enzymen zal worden gemeten m.b.v. gevalideerde enzym assays (o.b.v. HPLC en radioactiviteit).

* Ziekteactiviteit (o.b.v. HBI score bij Crohn en Mayo score bij CU, CRP en faecaal calprotectine)

De HBI en Mayo score zijn gevalideerde en veel gebruikte scorelijsten om de ziekteactiviteit van patiënten met respectievelijk de ziekte van Crohn en CU te bepalen. Deze scorelijsten worden reeds gebruikt om de ziekteactiviteit bij de studiepopulatie te bepalen en zullen ook worden gebruikt om de ziekteactiviteit zowel vóór als na de interventie te definiëren.

Overige uitkomstmaten:

- * Dosering thiopurine (azathioprine of mercaptopurine)
- * Duur gebruik allopurinol 100 mg
- * Achterliggende ziekte (Crohn of Colitis Ulcerosa)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten die lijden aan de ziekte van Crohn of Colitis Ulcerosa (CU) gebruiken veelal een thiopurine (azathioprine of mercaptopurine) om de ziekteactiviteit terug te dringen. Deze geneesmiddelen worden in het lichaam omgezet in een aantal metabolieten, waaronder 6-thioguanine (6-TGN) en 6-methylmercaptopurine (6-MMP).

Therapeutische 6-TGN spiegels correleren met de effectiviteit van thiopurines, terwijl te hoge 6-MMP en 6-TGN spiegels kunnen leiden tot hepato- en myelotoxiciteit (leverfunctiestoornissen, trombocytopenie, anemie, pancreatitis en leukopenie).

Ongeveer 25% van de thiopurine gebruikers blijkt in de dagelijkse praktijk niet-therapeutische 6-TGN en/of supratherapeutische 6-MMP spiegels te hebben met een 6-MMP/6-TGN ratio > 10. Bij deze patiënten wordt conform landelijke veldnormen in de praktijk 100 mg allopurinol per dag toegevoegd omdat allopurinol interfereert met het metabolisme van thiopurines door het enzym xanthine oxidase (XO) te remmen. Daarbij wordt de dosering van de thiopurine

verlaagd naar circa 25-33% van de oorspronkelijke dosering. Hierdoor verschuift het metabolisme van 6-MMP richting 6-TGN waardoor patiënten een betere metabolietenratio verkrijgen. Uit diverse recente studies is gebleken dat de combinatie van allopurinol met azathioprine of mercaptopurine veilig en effectief is.

Circa 1 op de 4 patiënten verdraagt het middel allopurinol niet goed in de eerdergenoemde dosering vanwege bijwerkingen. Als patiënten allopurinol niet goed verdragen komt dat meestal doordat er sprake is van huiduitslag, jeuk en maag-darmstoornissen (misselijkheid, braken en diarree).

Uit eerder onderzoek bij slechts zes vrouwelijke patiënten is gebleken dat het toevoegen van een lagere dosering (50 mg) allopurinol veilig en effectief is, en waarschijnlijk eenzelfde effect heeft op de metabolietsspiegels van azathioprine als 100 mg.

Het is echter nog niet duidelijk of een dergelijke verlaagde dosis beter wordt verdragen en of binnen één en dezelfde patiënt een soortgelijk effect op de spiegels van de metabolieten kan worden waargenomen als bij hogere doses allopurinol.

Daarnaast was de patiëntenpopulatie in bovengenoemde studie zeer klein (6 patiënten geïnccludeerd) en was er enkel gekeken naar de combinatie allopurinol met azathioprine, en niet naar de combinatie met mercaptopurine.

Het doel van ons onderzoek is om de mogelijkheid te onderzoeken om de eigen patiëntenpopulatie te behandelen met 50 mg allopurinol, in plaats van 100 mg, waarbij gekeken zal worden naar intrapatiënt spiegels van de thiopurine metabolieten, allopurinol spiegels, bijwerkingen, enzymactiviteit van relevante enzymen en ziekteactiviteit.

Deze studie zou derhalve kunnen leiden tot nieuwe inzichten zodat patiënten niet (meer) hoeven te worden blootgesteld aan onnodig hoge doseringen. Tevens zouden een betere verdraagbaarheid en een gunstig effect op de metabolietenconcentraties er toe kunnen leiden dat meer patiënten baat kunnen (blijven) hebben bij de combinatie van een thiopurine met een lagere dosering allopurinol.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om de mogelijkheid te onderzoeken om de eigen patiëntenpopulatie te behandelen met 50 mg allopurinol, in plaats van 100 mg, in combinatie met een thiopurine waarbij gekeken zal worden naar intrapatiënt spiegels van de thiopurine metabolieten, allopurinol spiegels, bijwerkingen, enzymactiviteit van relevante enzymen en ziekteactiviteit.

Deze studie zou derhalve kunnen leiden tot nieuwe inzichten zodat patiënten niet (meer) hoeven te worden blootgesteld aan onnodig hoge doseringen. Tevens

zouden een betere verdraagbaarheid en een gunstig effect op de metabolietenconcentraties er toe kunnen leiden dat meer patiënten baat kunnen (blijven) hebben bij de combinatie van een thiopurine met een lagere dosering allopurinol.

Objectives:

Primary Objective:

- * Non-inferioriteit van 50 mg allopurinol ten opzichte van 100 mg op basis van 6-TGN en 6-MMP concentraties, te bepalen vóór en na de interventie

Secondary Objective(s):

- * Aantonen van eventuele verschillen in verdraagbaarheid o.b.v. bijwerkingenprofiel voor en na de interventie
- * Bepalen en vergelijken van allopurinol spiegels voor en na de interventie
- * Het bepalen en vergelijken van de enzymactiviteit van XO, TPMT en HPRT voor en na de interventie
- * Aantonen mogelijk verschil in ziekteactiviteit o.b.v. HBI scores bij Crohn patiënten en Mayo scores bij Colitis Ulcerosa patiënten, CRP en faecaal calprotectine

Onderzoeksopzet

Prospectieve one way cross-over studie: iedere patiënt zal dienen als zijn of haar eigen controle omdat er intrapatiënt vóór en na de interventie zal worden gekeken naar de genoemde eindpunten

Onderzoeksproduct en/of interventie

verlaging van de allopurinol dosering van 100 mg naar 50 mg per dag

Inschatting van belasting en risico

Belasting en risico's:

- Patiënten worden tijdens reguliere, bestaande controle- en prikmomenten in het ziekenhuis gezien.
- Er zal enkel extra bloed worden afgenomen tijdens de bestaande controle afspraken en prikmomenten.
- Tevens wordt de ervaring van de patiënt zelf, zoals gebruikelijk in de dagelijkse praktijk, door de arts gevraagd en genoteerd in het EPD.
- Een soortgelijke interventie is in eerder uitgevoerd wetenschappelijk onderzoek veilig gebleken.

(zie tevens paragraaf E9 hierboven)

Contactpersonen

Publiek

Meander Medisch Centrum

Maatweg 3
Amersfoort 3813 TZ
NL

Wetenschappelijk

Meander Medisch Centrum

Maatweg 3
Amersfoort 3813 TZ
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)

- *Ziekte van Crohn of Colitis Ulcerosa
- *Ten minste één maand gebruiker van combinatie azathioprine of mercaptopurine met 100 mg allopurinol per dag
- *Stabiele respons en adequate spiegels op combinatietherapie met een thiopurine en allopurinol
- *Geen recente (<1 maand) wijzigingen in de thiopurine dosering
- *Leeftijd >18 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Leeftijd <18 jaar
- * Zwangerschap
- * Overgevoeligheid voor azathioprine, mercaptopurine en/of allopurinol
- * Ernstige anemie, leukopenie of trombocytopenie
- * Syndroom van Lesch-Nyhan

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 01-09-2016

Aantal proefpersonen: 22

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Allopurinol 100 mg

Generieke naam: allopurinol

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-05-2016

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2016-001638-84-NL
CCMO	NL57653.100.16