

Het effect van een uitgebreide uraatverlagende behandeling met febuxostat in vergelijking met allopurinol op cardiovasculaire risico*s bij patiënten met jicht, gebruikmakend van surrogaat markers: een gerandomiseerde, gecontroleerde studie.

Gepubliceerd: 27-03-2015 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

Het primaire doel van de studie is om vast te stellen of dagelijks 80-120 mg Febuxostat beter is dan dagelijks 100 * 600 mg Allopurinol, in het teweegbrengen van positieve veranderingen in Pulse Wave Velocity (PWV) na 36 weken van behandeling.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43921

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De FORWARD Studie

Aandoening

- Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG
- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

hyperuricemie, jicht

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Menarini International Operations Luxembourg S.A.

Overige ondersteuning: pharmaceutical company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cardiovasculaire risicofactoren, Jicht, Stijfheid bloedvaten, Uraat verlagende behandeling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het evalueren van de effecten van febuxostat en allopurinol op Pulse Wave Velocity (PWV) na 36 weken van behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn onder andere:

- 1) Veranderingen in BNP en NTproBNP waarden na 12, 24 en 36 weken van behandeling;
- 2) Veranderingen in ontstekingsmarkers (hsCRP, TNF-*, sUA, en plasma fibrinogeen) na 12, 24 en 36 weken van behandeling;
- 3) Veranderingen in parameters voor oxidatieve stress [Malondialdehyde (MDA), Myeloperoxidase (MPO) Geoxideerde low-density lipoproteïne (Ox-LDL), Paraoxonase 1 en 2 (PON1, PON2)] na 12, 24 en 36 weken van behandeling;

- 4) Veranderingen in lipidenprofiel na 12, 24 en 36 weken van behandeling;
- 5) Percentage van jicht patiënten met sUA van 6 mg/dl of lager na 12, 24 en 36 weken van behandeling;
- 6) Tijd tot het bereiken van sUA target waarden voor patiënten die op baseline als volgt zijn geclassificeerd: 8.1-8.8 mg/dl, 8.9-9.6 mg/dl, 9.7-10.3 mg/dl, 10.4-11.0 mg/dl, >11 mg/dl;
- 7) Veranderingen in eGFR gebruikmakend van CKD-EPI formule na 12, 24 en 36 weken van behandeling;
- 8) Veranderingen in albumine excretie in de urine, met behulp van eerste ochtend urine albumine/creatinine ratio (mg/g) na 12, 24 en 36 weken van behandeling;
- 9) Percentage van patiënten boven de sUA target waarden in week 12, 24 en 36 na het bereiken van de sUA target waarden in week 2;
- 10) Telling van gevoelige en gezwollen gewrichten;
- 11) Pulse Wave Analysis (inclusief veranderingen van PWV, arteriële stijfheid, centrale bloeddruk en augmentatie index) na 12, 24 en 36 weken van behandeling;

12) Veranderingen in endotheliale activatie/adhesie markers (sVCAM, sICAM, vWF, e-selectine) na 12, 24 en 36 weken van behandeling. (Deze parameters zullen alleen van een subgroep van patiënten die deelnemen in de daarvoor geselecteerde centra worden geëvalueerd);

13) Veiligheid en tolerantie zal aan de hand van de volgende parameters worden gemeten tijdens de screening en in week 2, 12, 24 en 36:

- * Totale incidentie van adverse events (AEs);
- * Bewijzen vanuit lichamelijk onderzoek;
- * Vitale functies (systolische/diastolische bloeddruk, pols, lichaamsgewicht, axillaire lichaamstemperatuur);
- * Laboratorium parameters (bloedchemie, hematologie en urineonderzoek).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Jicht is een aandoening waarbij een overmaat aan urinezuur (hyperuricemie) in het bloed, vorming van uraat kristallen veroorzaakt in verschillende weefsels van het lichaam. Deze kristallen kunnen neerslaan waardoor ze nierstenen en artritis veroorzaken, of zich ophopen in omliggende weefsels. Er is een duidelijke verband tussen hyperuricemie, jicht en de aanwezigheid van cardiovasculaire risicofactoren. Bovendien hebben verschillende prospectieve cohort studies aangetoond dat hyperuricemia een onafhankelijke risicofactor kan zijn voor cardiovasculaire- (CV) en nieraandoeningen in mensen met hypertensie, diabetes, hart- en vaatziekten, cerebro vasculair accident, dyslipidemie, chronische ontsteking, oxidatieve stress en endotheliale dysfunctie. Jicht is geassocieerd met een verhoogd risico op cardiovasculaire voorvallen zoals myocardinfarct en overlijden door cardiovasculaire problemen. Maar de onderliggende pathofysiologische verbanden tussen atherosclerose en hyperuricemie en/of jicht zijn op dit moment nog niet duidelijk.

Het effect van uraat verlagende therapie (ULT) op cardiovasculaire

risicofactoren in patiënten met jicht is nog niet uitgebreid bestudeerd. Het is aangetoond dat ULT de vorming van geoxideerde low-density lipoproteïne antilichamen verlaagt, wat vaak wordt gezien in patiënten met jicht. Het is in een aantal kleine interventie studies aangetoond dat remming van xanthine oxidase activiteit met behulp van allopurinol, arteriële golf reflecties verminderd in patiënten die een CVA hebben doorgemaakt en endotheliale functie verbeterd. Hyperuricemie patiënten met chronisch hartfalen die allopurinol kregen, lieten verbetering in vaatverwijdende capaciteit en bloeddorstroom zien, terwijl patiënten met normale uraat waarden dit effect op de endotheliale functie niet hadden. Daarbij is een significante verlaging van bloeddruk geobserveerd in hyperuricemie patiënten die allopurinol kregen vergeleken met patiënten die een placebo kregen. In een grote retrospectieve cohort is een verminderd risico op zowel cardiovasculaire voorvallen als mortaliteit aangetoond, wanneer uraat waarden lager waren en de dosis van allopurinol hoger.

Febuxostat is een selectieve xanthine oxidatie remmer, die veilig en effectief serum urinezuur verlaagt. Het is aangetoond dat febuxostat 80 of 120 mg OD (eenmaal daags) meer potentie heeft om uraat waarden te verminderen dan de standard dosis allopurinol 300 mg OD. Daarnaast heeft febuxostat meer potentie in het remmen van endotheel-geassocieerde xanthine oxidatie, en dus reactieve zuurstofverbindingen die de vasculaire functie beïnvloeden. Samenvattend betekent dit dat bewijzen van klinische onderzoeken in de richting van jicht en CVD beperkt zijn tot kleine studies over CV risicofactoren. Op dit moment zijn er geen studies gedaan naar het effect van ULT op harde cardiovasculaire eindpunten bij patiënten met jicht. Een goed alternatief tussen studies naar risicofactoren en klinische eindpunten, zijn studies die zich richten op surrogaat eindpunten.

Pulse Wave Velocity (PWV) wordt beschouwd als gouden standaard voor het meten arteriële stijfheid. Het is aangetoond dat een verhoogde PWV een onafhankelijke voorspeller is voor cardiovasculaire voorvallen. Het verband tussen serum urinezuur en arteriële stijfheid is in verschillende studies gerapporteerd. Ook is een verband gevonden tussen hyperuricemia en de aanwezigheid van subklinische nier afwijkingen zoals microalbuminurie en verhoogde renale vasculaire weerstand. Zowel PWV als uitscheiding van albumine in de urine zijn bekend als surrogaat eindpunten met duidelijke en erkende relevantie in het voorspellen van CV klinische uitkomsten. Het effect van ULT behandeling op deze surrogaat parameters zou sterke motivatie bieden voor een studie met CV klinische eindpunten.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van de studie is om vast te stellen of dagelijks 80-120 mg Febuxostat beter is dan dagelijks 100 * 600 mg Allopurinol, in het teweegbrengen van positieve veranderingen in Pulse Wave Velocity (PWV) na 36

weken van behandeling.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, actief gecontroleerd, open label, evaluator blind, parallel-groep, multi-centrum, multinationalaal, fase IV onderzoek. Na de screeningsperiode (dag -30 tot week -1) zullen patiënten die aan de inclusie criteria voldoen, 1:1 gerandomiseerd worden tot open label behandeling met of dagelijks Febuxostat 80-120 mg of dagelijks Allopurinol 100-600 mg.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten die in aanmerking komen voor deelnamen en geïnformeerde toestemming hebben getekend, worden gerandomiseerd toegewezen tot behandeling met febuxostat of allopurinol. De dagelijkse dosis febuxostat start in eerste instantie met 80 mg. Wanneer de patiënt na 2 weken behandeling een serum uraat waarde van >6 mg/dl heeft, zal de dosis verhoogd worden naar 120 mg, en wanneer dit getolereerd wordt zal dit de rest van de studie zo blijven. De dagelijkse dosis allopurinol start in eerste instantie met 100 mg. Dit kan elke 2 weken met 100 mg verhoogd worden bij patiënten met serum uraat concentraties van > 6 mg/dl. Extra visites zullen gepland moeten worden in week 4, 6, 8 en 10 om optitratie van allopurinol tot de maximaal benodigde dosis mogelijk te maken. De maximaal bereikbare dagelijkse dosis allopurinol in deze studie is afhankelijk van nierfunctie en tolerantie, maar zal nooit meer zijn dan 600 mg. Om aanvallen te voorkomen in de eerste fase van behandeling met febuxostat of allopurinol, zullen patiënten voor minimaal 6 maanden behandeld worden met colchicine 0.5-1 mg eenmaal daags in navolging van de EULAR richtlijnen. Jicht aanvallen zullen in beide groepen behandeld worden met een volledige dosis Naproxen (550 mg BID) of volledige dosis van een andere NSAIDs volgens lokale standaarden, in het geval van Naproxen intolerantie, gelijktijdig toegediend met maagbeschermers. In het geval van NSAID intolerantie/contra-indicatie of gebrek aan effectiviteit, kunnen orale colchicine en/of steroïde (oraal of intra-articulaire injectie) gebruikt worden, volgens de lokale behandeling.

Inschatting van belasting en risico

Tijdens de screening visite moeten patiënten lichamelijk onderzoek, vitale functies, 12-kanaals ECG en beoordeling van laboratorium onderzoeken ondergaan. Patiënten die na de screening visite in aanmerking komen om aan de studie deel te nemen, zullen het ziekenhuis 5 keer moeten bezoeken tijdens ongeveer 6 maanden. Tijdens deze visites zullen vitale functies gemeten worden en lichamelijk onderzoek uitgevoerd worden. De parameters voor effectiviteit (pulse wave velocity, pulse wave analysis en bloedafname) worden gemeten en gevoelige en gezwollen gewrichten worden geteld. Vruchtbare vrouwen krijgen een zwangerschapstest aan het begin en eind van de studie. Tijdens de laatste visite wordt het onderzoek afgesloten door middel van een telefoongesprek.

De meeste risico's gerelateerd aan de behandeling met febuxostat en allopurinol

evenals de risico's gerelateerd aan de medicatie die gebruikt wordt om aanvallen te voorkomen en behandelen (colchicine, NSAIDs in combinatie met maagbeschermers) zijn vrij goed bekend. De medicijnen zijn erkend en de meeste al meerdere jaren op de markt. Bijwerkingen van deze medicijnen zijn gedetailleerd beschreven in de patiënten bijsluiters die meegegeven zullen worden aan de patiënten. Maar, zoals met elk medicijn, onbekende bijwerkingen kunnen voorkomen. Patiënten zullen nauwlettend gecontroleerd worden op bijwerkingen en zullen geïnstrueerd worden wat ze moeten doen wanneer deze bijwerkingen optreden.

De bloedafnames die gedaan worden tijdens de studie kunnen ongemak veroorzaken en blauwe plekken achterlaten.

Contactpersonen

Publiek

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

Avenue de la Gare 1
Luxembourg L-1611
LU

Wetenschappelijk

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

Avenue de la Gare 1
Luxembourg L-1611
LU

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) Mannelijke of vrouwelijke patiënten van 18 jaar en ouder;;2) Voorgeschiedenis van jicht, in de 4 weken voor deelname aan de studie vrij van aanvallen; ;3) Bewezen diagnose van kristallen (in gewrichtsvloeistof) of anamnestiche diagnose van jicht volgens Wallace et al.

Om in aanmerking te komen moeten minimaal 6 van de 12 van de onderstaande verschijnselen uit klinische-, laboratorium-, en röntgenonderzoeken aanwezig zijn:

1. In 1 dag ontwikkelde maximale ontsteking;
2. Meer dan één aanval van acute arthritis;
3. Monoarticulaire arthritis aanval;
4. Geobserveerde roodheid van gewrichten;
5. Eerste metatarsophalangeale (MTP) pijn of zwelling;
6. Eenzijdige eerste MTP-gewricht aanval;
7. Eenzijdige tarsaalgewricht aanval;
8. Vermoede of bewezen tophi (jichtknobbels);
9. Hyperuricemie;
10. Op een röntgenfoto aangetoonde asymmetrische zwelling van een gewricht;
11. Op röntgenfoto aangetoonde subcorticale cysten zonder erosie;
12. Negatief resultaat van kweek gewrichtsvloeistof;;4) Niet eerder behandeld met ULT of eerder behandeld met ULT, maar geen ULT behandeling in de maand voor aanvang van de studie en alleen als de reden voor stoppen met ULT niet vanwege veiligheidsredenen was;;5) Patiënten hebben bij aanvang van de studie verhoogde serum uraat waarden >8 mg/dl;;6) Algehele CV risicofactoren tussen 5-15% (inclusief), gebaseerd op de Joint Task Force van de Europese Vereniging van Cardiologie en andere verenigingen ter preventie van hart- en vaatziekten in de klinische praktijk, zie appendix 2 protocol. Patiënten met diabetes mellitus type 2 kunnen geïnccludeerd worden wanneer de CV risicoscore >7%;;7) Comedicatie mag niet veranderd zijn tijdens de laatste 2 weken voor de randomisatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Ernstig chronische nierfalen (creatinineklaring < 30 ml/min); ;2) Leverfalen;;3) Actieve leveraandoening of leverfunctiestoornis, beide gedefinieerd als ALAT en ASAT >2 keer de bovengrens voor normaalwaarden;;4) Diabetes mellitus type1; ;5) Levensbedreigende comorbiditeit of aanwezigheid van significante medische conditie(s) die kunnen interfereren met de met de behandeling, de veiligheid of de naleving van het protocol; ;6) In de afgelopen 5 jaar gediagnosticeerd met of behandeld voor maligniteiten (exclusief basaal cel carcinoom);;7) Patiënten die een myocardial infarct of een cerebro vasculair accident hebben doorgemaakt; ;8) Patiënten met op ontsteking gebaseerde arthritis (bijv. Rheumatoïde arthritis, etc.); ;9) Patiënten met congestief hartfalen, New York Heart Association (NYHA)

klasse III of IV;;10) Patiënten met onbehandelde/ongecontrolleerde schildklierfunctie;;11) Patiënten met klinisch ernstig perifeer vaatlijden; ;12) Gelijktijdige toediening van een van de volgende medicaties: azathioprine, mercaptopurine, theophylline, meclofenamate, sulfinpyrazone, trimethoprim-sulfamethoxazole, cyclophosphamide, benzbromarone, pyrazinamide, captopril en enalapril (bij Allopurinol), tegafur, pegloticase and tacrolimus;;13) Overgevoeligheid voor één van de actieve bestanddelen of voor één van de hulpstoffen;;14) Elke contra-indicatie voor febuxostat of allopurinol (zie samenvatting van de bijsluiter/ SmpC tekst). ;15) Proefpersoon is niet in staat om protocol-vereiste medicatie in te nemen (NSAID of colchicine) om jicht aanvallen te voorkomen, in verband met contra-indicatie of intolerantie, bijv. overgevoeligheid, maagzweren, nierfunctiestoornis en/of veranderingen in leverenzymen ;16) Deelname aan een ander onderzoek naar een medicijn of apparaat, 30 dagen voor de screening of voor de behandeling met het te onderzoeken medicijn. ;17) Vrouwen in de vruchtbare leeftijd, inclusief peri-menopausale vrouwen die in het afgelopen jaar gemenstrueerd hebben en die niet bereid zijn om uiterst effectieve anticonceptie te gebruiken (gedefinieerd als anticonceptie waarbij de kans dat gebruiker zwanger wordt minder dan 1% per jaar is) tijdens de duur van de studie tot 4 weken na beëindiging van de studie, zoals:

- * Gecombineerde (estrogeen en progestageen bevattend) hormonale anticonceptie die de ovulatie remt (oraal, intravaginaal, transdermaal);
- * Alleen progestageen bevattende hormonale anticonceptie die de ovulatie remt (oraal, injecteerbaar, implanteerbaar);
- * Intra-uterine device (IUD);
- * Intra-uterine hormoon afgifte systeem (IUS);
- * Bilaterale afsluiting van de eileiders;
- * Gesteriliseerde partner (ervan uitgaan dat deze partner de enige partner van de deelnemer is en dat de gesteriliseerde partner medisch is getest op een goed uitgevoerde ingreep);
- * seksuele onthouding.

Telkens wanneer er sprake is van verlate menstruatie (meer dan een maand tussen twee menstruaties), dient bevestigd te worden of de patiënt zwanger is. Dit is ook van toepassing voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd met een niet frequente of onregelmatige menstruatie cyclus.;18) Ernstige psychiatrische stoornissen/neurologische stoornissen;;19) Aanwezige ernstige pathologie, met inbegrip van terminale ziektes (kanker, AIDS, etc);;20) Misbruik van alcohol, pijnstillers of geestveranderende medicijnen; ;21) Onvermogen of onwil om de onderzoek procedures op te volgen, naar inschatting van de onderzoeker, inclusief, maar niet beperkt tot het op een juiste manier afnemen het PWV/PWA onderzoek. Hierbij moet gekeken worden naar elke fysische afwijking die de kwaliteit van de PWV/PWA kan beïnvloeden:

- * nek regio- flexibiliteit van de nek en bereikbaarheid van de halsslagader;
- * bovenarm en dijbeen- sluit elke afwijking uit die ertoe leidt dat het manchet niet goed geplaatst kan worden.;22) Onvermogen of onwil om geïnformeerde toestemming te geven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	03-11-2015
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Adenuric
Generieke naam:	Febuxostat
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Allopurinol Teva
Generieke naam:	Allopurinol
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2015

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)

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	EUCTR2014-005567-33-NL
CCMO	NL52310.048.15

Resultaten

Einddatum onderzoek: 29-07-2016

Totaal aantal deelnemers: 1

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries