

Gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie om de klinische effectiviteit, anti-inflammatoire eigenschappen en veiligheid van prednisolon te onderzoeken voor handartrose.

Gepubliceerd: 15-04-2015 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Primair doel van de studie: Het hoofddoel van deze studie is om een nieuwe behandelingsmogelijkheid te identificeren om pijn te verminderen en ontsteking te doen afnemen in patiënten met handartrose met klachten en symptomen van ontsteking....

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44904

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HOPE

Aandoening

- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

artrose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Stichting Nationaal Reumafonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: artrose, corticosteroïden, hand, klinische trial

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is het verschil in pijn in de vingergewrichten na 6 weken, beoordeeld op een 100mm VAS.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten zijn:

- Verschil in gewrichtspijn na 6 weken beoordeeld op de AUSCAN pain subscale*
- Verschil in pijn aan de duimbasis na 6 weken beoordeeld op een 100 mm VAS*
- Verschil in functie na 6 weken beoordeeld op de AUSCAN physical function subscale*
- Verschil in functie na 6 weken beoordeeld op de FIHOA*
- Verschil in functie na 6 weken beoordeeld op de HAQ*
- Verschil in *patient global assessment* na 6 weken beoordeeld op een 100 mm VAS*
- Verschil in *physician global assessment* na 6 weken beoordeeld op een 100 mm VAS*
- Verschil in aantal handgewrichten met pijn bij palpatie (lichamelijk onderzoek) na 6 weken *

- Verschil in ontstekingsverschijnselen op echo na 6 weken *
- Verschil in ontstekingsverschijnselen op MRI na 6 weken *
- Verschil in kwaliteit van leven beoordeeld op de SF36 na 6 weken *
- Verschil in knijpkracht na 6 weken *
- Vervulling van de *OARSI responder criteria* na 6 weken *
- Verschil in pijn, functie, *patient en physician global assessment* en kwaliteit van leven na 8 weken*
- Verschil in pijn, functie, *patient en physician global assessment*, aantal handgewrichten met pijn bij palpatie, ontstekingsverschijnselen op echo en MRI, kwaliteit van leven, knijpkracht, vervulling van de *OARSI responder criteria* na 14 weken.

Ter exploratie zullen we de volgende vragenlijsten aanvullend verzamelen:

moeheid op een 100 mm VAS (baseline, 6 en 14 weken), Michigan Hand Outcomes Questionnaire (MHOQ) (baseline, 6 en 14 weken), de Illness Perception Questionnaire (IPQ) (baseline en 14 weken), de Coping with Rheumatic Stressors questionnaire (CORS) (baseline en 14 weken), de Hospital Anxiety Depression Scale (HADS) (baseline) en *anchor questions* over pijn, functie, moeheid en kwaliteit van leven (na 6 weken). We zullen hand functie beoordelen met behulp van de Moberg Pick Up Test op baseline, na 6 en 14 weken. We zullen hand mobiliteit onderzoeken met behulp van de modified Kapandji Index, de HAMIS en de fingertip-to-palm-distance op baseline en na 6 en 14 weken.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Handartrose is een gewrichtsaandoening die veel voorkomt, en de gewrichten van de vingers en de duimbasis aantast. Handartrose leidt tot pijn, die vooral aanwezig is tijdens een *flare* (een opvlamming van de ziekte, met periodes van pijn gepaard gaande met roodheid en zwelling van weke delen). Handartrose leidt ook tot een beperking van dagelijkse activiteiten en een verminderde kwaliteit van leven. Ondanks dat alles is handartrose vele jaren een *vergeten ziekte* geweest. Er zijn geen behandelingen die het beloop van de ziekte kunnen beïnvloeden. Meestal is het doel van behandeling gericht op symptoomverlichting. De therapieën die hiervoor worden gebruikt hebben echter een beperkte effectiviteit, mogelijk door beperkte inzichten in de pathogenetische mechanismen van deze ziekte of door het beperkte aantal studies van goede kwaliteit waarin kleine effectgroottes van bestaande behandelingen worden gevonden. Er is dus een grote behoefte aan goede behandelingen voor patiënten met handartrose.

Artrose wordt veroorzaakt door een disbalans tussen afbraak- en herstelprocessen, waarbij alle compartimenten van het gewricht betrokken zijn. Er zijn nieuwe inzichten dat synoviale ontsteking de balans tussen afbraak en herstel negatief beïnvloedt, en dat dit een cruciale rol speelt in het proces van artrose. Ontsteking komt vaak voor in gewrichten met artrose. Zowel wij als ook andere onderzoeksgroepen hebben laten zien dat synovitis en effusie vaak worden gezien met echo en MRI studies. De aanwezigheid van ontsteking lijkt afhankelijk te zijn van het stadium van de ziekte. Ontsteking is geassocieerd met pijn. Wij hebben net als anderen aangetoond dat pijn in een gewricht met artrose - in de hand, maar ook in de knie en heup - geassocieerd is met synovitis. De oorzakelijkheid van deze associatie wordt ondersteund door studies bij knie- of heupartrose die laten zien dat sterke ontstekingsremmers, zoals intra-articulaire injecties met corticosteroïden, pijn verlichten. Verder leidt ontsteking ook tot structurele schade en beperkingen op de lange termijn, want synovitis en effusie zijn geassocieerd met kraakbeenschade. Het effect van ontstekingsremmende medicatie in handartrose is nauwelijks onderzocht en deze onderzoeken leveren tegenstrijdige resultaten. Van de twee gerandomiseerde onderzoeken die zijn uitgevoerd met systemische corticosteroïden in handartrose liet één onderzoek wel en het andere geen effect zien van prednisolon in vergelijking met placebo. In een gerandomiseerd onderzoek waarin twee injecties met adalimumab werden vergeleken met placebo, werd geen effect gezien op pijn na 6 weken. De tegenstrijdige resultaten van deze trials kunnen worden veroorzaakt door de verschillen in handartrose fenotypen en ziektestadia die werden bestudeerd, uitkomstmaten die werden gebruikt om effecten te evalueren, concomitante medicatie die werd gebruikt en of er wel of geen ontsteking (zoals synovitis of effusie) aanwezig was. Daarom is een studie nodig met een sterke ontstekingsremmer in een homogene patiëntenpopulatie, tijdens een *flare* van de ziekte met bewezen synovitis, waarbij gemeten wordt met uitkomstmaten die

gevoelig zijn voor verandering, niet alleen om nieuwe behandelingsmogelijkheden te vinden voor handartrose, maar ook om de onderliggende pathogenetische mechanismen beter te begrijpen.

Doel van het onderzoek

Primair doel van de studie: Het hoofddoel van deze studie is om een nieuwe behandelingsmogelijkheid te identificeren om pijn te verminderen en ontsteking te doen afnemen in patiënten met handartrose met klachten en symptomen van ontsteking.

Secundaire doelstellingen: De secundaire doelstellingen van deze studie zijn het verbeteren van onze kennis van synoviale ontsteking in handartrose, namelijk de rol van synoviale ontsteking in pijn beleving, het beloop ervan over drie maanden en de respons op prednisolon. Daarnaast willen we inzicht verkrijgen in de verschillen in gevoeligheid van verschillende meetinstrumenten om pijn, functie en synovitis te beoordelen in patiënten met handartrose.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoeksvoorstel gaat om een gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde trial van 14 weken om het effect van orale prednisolon te onderzoeken bij handartrose. Deze trial is opgezet als een proof-of-concept studie, die erop doelt niet alleen de klinische effectiviteit en veiligheid van prednisolon in handartrose te onderzoeken, maar ook de ontstekingsremmende effecten van prednisolon als mechanisme van actie te onderzoeken. Patiënten zullen at random worden toegewezen aan één van twee behandelgroepen van elk 45 patiënten: prednisolon 10 mg per dag of placebo gedurende 6 weken. Na 6 weken zal de medicatie in twee weken worden afgebouwd (één week 5 mg prednisolon per dag of placebo, één week 2.5 mg prednisolon per dag of placebo). Tussen week 8 en week 14 zullen patiënten gevolgd worden om de blijvende effectiviteit, veiligheid en ontstekingsremmende effecten van het middel te evalueren. Een *flare*-design zal worden aangehouden, wat betekent dat patiënten na starten van de studie zullen stoppen met het nemen van hun NSAID*s en dat, na een wash-out periode van tenminste 48 uur, patiënten met een *flare* (gedefinieerd als het verergeren van >20mm op een 100mm VAS pijn) zullen worden gerandomiseerd. Studievizites zullen worden gepland op baseline, na 2 weken, na 4 weken, na 6 weken, na 8 weken en na 14 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten in de interventiegroep krijgen 2 ml prednisolon-drink per dag (10 mg) gedurende 6 weken. De controle groep krijgt 2 ml placebo-drink per dag gedurende 6 weken. Na 6 weken zal de medicatie in twee weken worden afgebouwd (één week 1 ml prednisolon-drink per dag (5 mg) of 1 ml placebo-drink per dag, gevolgd door één week 0.5 ml prednisolon-drink per dag (2.5 mg) of 0.5 ml placebo-drink per dag).

Inschatting van belasting en risico

Het resultaat van deze studie zou een nieuwe evidence based behandelingsoptie kunnen zijn om pijn en ontsteking te verminderen bij patiënten met handartrose. Ook als deze studie negatief blijkt te zijn, zullen patiënten hier van profiteren, omdat er tegenwoordig in de klinische praktijk regelmatig patiënten met handartrose worden behandeld met prednisolon, alhoewel dit middel niet zonder bijwerkingen is. Het zou dus niet moeten worden gegeven wanneer geen effect verwacht kan worden. De samenleving kan ook profiteren van dit onderzoek, omdat artrose een veelvoorkomend gezondheidsprobleem is, en in tegenstelling tot wat men vaak denkt, ook op relatief jonge leeftijd. In Nederland wordt geschat dat 1,5 miljoen mensen lijden aan artrose, waarvan 348.000 mensen handartrose hebben. De directe kosten aan de gezondheidszorg die hiermee gemoeid zijn worden geschat op minimaal 1% van het nationaal product. Daarnaast zijn er ook bijkomende indirecte kosten voor de samenleving, omdat de productiviteit van patiënten met artrose is verminderd.

Bij de screening zullen patiënten worden geëvalueerd met een standaard vragenlijst. De volgende vragenlijsten zullen bij elke studievizite worden verzameld (baseline, 2, 4, 6, 8 en 14 weken): pijn aan vingergewrichten en duimbasisgewricht op 100mm VAS, de Australian/Canadian Osteoarthritis Hand Index (AUSCAN) pain, disability, en stiffness subscales, de functional index for hand osteoarthritis (FIHOA) en health assessment questionnaire (HAQ), *patient en physician global assessment* op een 100 mm VAS, Short Form36, en consumptie van nood-paracetamol. De Michigan Hand Outcomes Questionnaire (MHOQ) en moeheid op een 100 mm VAS zal worden verzameld op baseline, 6 en 14 weken. De Illness Perception Questionnaire (IPQ) en de Coping with Rheumatic Stressors questionnaire (CORS) zullen beiden worden verzameld op baseline en 14 weken. De Hospital Anxiety Depression Scale (HADS) wordt alleen op baseline verzameld.

Anchor questions over pijn, functie, moeheid en kwaliteit van leven zullen worden verzameld na 6 weken. Bij elke studievizite zal lichamelijk onderzoek worden gedaan en knijpkracht worden gemeten met een hydraulische hand dynamometer. Röntgenfoto*s van de handen worden gemaakt bij screening (tenzij bestaande röntgenfoto*s niet langer dan 6 maanden oud zijn). Bij baseline, na 6 en 14 weken zal echografie van de handen worden gedaan. Op baseline en na 6 weken wordt een MRI van beide handen gemaakt. Alle patiënten worden tijdens de gehele studie gecontroleerd voor bijwerkingen zowel klinisch als in het lab.

Prednisolon is een middel waarmee wijd verbreide ervaring is en de werking en bijwerkingen zeer goed bekend zijn. Een bijwerking van prednisolon is dat het de bloedglucosewaarde kan doen stijgen, met name bij patiënten bekend met diabetes mellitus (suikerziekte). Daarom zullen de bloedglucosewaarden van patiënten tijdens de zes weekse behandeling worden gecontroleerd. Patiënten zullen er ook op worden geattendeerd dat als ze bekend zijn met diabetes mellitus, hun bloedglucosewaarden tijdens deze behandeling kunnen afwijken van wat voor hen normaal is. Het effect van prednisolon op de bloedglucosewaarden zal een dag of twee na stoppen met de medicatie verdwijnen. Een mogelijke bijwerking van chronisch gebruik van prednisolon is het ontwikkelen van

bijnierschorsinsufficiëntie. De kans hierop is bij deze lage dosering en relatief korte behandelingsduur te verwaarlozen, maar om de kans hierop te minimaliseren wordt, op advies van de endocrinologen van het LUMC, een afbouwschema van twee weken voorgeschreven na de studieperiode (1 week 5 mg prednisolon per dag of placebo, 1 week 2.5 mg prednisolon per dag of placebo). Een andere potentiële bijwerking van chronisch gebruik van prednisolon is het ontwikkelen van osteoporose. Ook hierop is de kans minimaal bij deze dosering en bij de lengte van deze behandeling, maar om ook de kans hierop te verkleinen worden aan het begin van de studie de hoogte van het calcium en vitamine D gecontroleerd, en worden deze, bij eventuele tekorten, gesuppleerd voor start van de studie. Het is niet geïndiceerd om bij deze behandelingsduur een bisfosfonaat te geven. Patiënten met één of meer van de volgende risicofactoren voor het ontwikkelen van maag- of duodenum ulcers zullen een proton pomp remmer worden voorgeschreven bij start van de studie: leeftijd ≥ 60 jaar, eerder maag- of duodenum ulcer, gelijktijdig gebruik van anticoagulantia of acetylsalicylzuur of SSRI's, hartfalen of diabetes mellitus.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
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)

Mannen of vrouwen met "inflammatoire" interphalangeale artrose, gedefinieerd als tenminste 4 interphalangeale gewrichten (IP's) met artrose en noduli, tenminste 1 IP met weke delen zwelling of erytheem en tenminste 1 IP met positief power Doppler signaal bij echografie, zullen worden geïnccludeerd. Alle patiënten moeten de American College of Rheumatology (ACR) criteria voor handartrose vervullen. Een minimale hoeveelheid pijn aan de vingers ten gevolge van artrose (pijn in rust >30mm op VAS) die fluctueert na innemen van medicatie (verslechtering van >20mm op VAS na stoppen met NSAID's) is verplicht. Patiënten moeten NSAID's gebruiken voor hun pijn aan de vingers. Wanneer er ook sprake is van pijn aan de duimbasis, moet de pijn aan de vingergewrichten het hevigst zijn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria zijn: chronische inflammatoire reumatische aandoeningen (zoals reumatoïde artritis of jicht), fibromyalgie, gebruik van immunomodulerende medicatie (zoals antimalariamiddelen en systemische of lokale corticosteroïden) binnen 90 dagen, hyaluronzuur injecties in de duimbasis binnen 90 dagen, zwangerschap of borstvoeding tijdens de studie, positieve reumafactor of anti-CCP antilichamen, psoriasis, bloedafwijkingen of bloedstollingsafwijkingen, maligniteiten (behalve succesvol behandelde plaveiselcel- of basaalcelcarcinomen), ongecontroleerde diabetes mellitus of hypertensie, instabiele ischemische hartziekten, hartfalen (New York Heart Association klasse III of IV), ernstige pulmonale aandoeningen, recent herseninfarct, beenmerghyperplasie, verhoogde leverenzymwaarden (ASAT en/of ALAT ≥ 2 maal van de normaalwaarde), kreatinineklaring ≤ 60 ml/min, latex overgevoeligheid, drugs- of alcoholmisbruik in het laatste jaar, ernstige en opportunistische infecties, chronische infecties.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-12-2015
Aantal proefpersonen:	90
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Placebo
Generieke naam:	Placebo
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Prednisolon
Generieke naam:	Prednisolon
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2015

Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-12-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-02-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-03-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-06-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-02-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-03-2018

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2015-000687-33-NL
CCMO	NL52477.058.15

Resultaten

Einddatum onderzoek: 04-10-2018
Datum resultaten gemeld: 21-11-2019
Totaal aantal deelnemers: 92

Datum eerste publicatie onderzoek
21-11-2019