

Optimaliseren van DMARD therapie voor het Syndroom van Sjogren - Leflunomide en Hydroxychloroquine combinatietherapie voor patiënten met het primaire Syndroom van Sjogren

Gepubliceerd: 26-08-2015 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

In deze klinische trial zal onderzocht worden in welke mate combinatietherapie met LEF en HCQ 1) de ziekte-activiteit doet afnemen, in het bijzonder de ESSDAI en droogheidssymptomen en 2) de activiteit van (autoreactive) B-cellen, T-cellen en pDC...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45101

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LEF/HCQ combinatietherapie voor pSS.

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

Keratoconjunctivitis sicca, ziekte van Sjogren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: GlaxoSmithKline, ZonMw

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Combinatietherapie, Hydroxychloroquine, Leflunomide, Primair Syndroom van Sjogren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is ESSDAI score gemeten op het eindpunt (na 24 weken behandeling) t.o.v. de baselinemeting.

Secundaire uitkomstmaten

Het secundaire eindpunt is gestimuleerde speekselproductie gemeten op het eindpunt (na 24 weken behandeling) t.o.v. de baselinemeting.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

~1% van de algemene populatie lijdt aan het primaire Syndroom van Sjogren (pSS), dit maakt het na reumatoïde arthritis (RA) de meest voorkomende reumatische autoimmuunziekte. Ondanks alle inspanningen om pSS succesvol te behandelen zijn de ontwikkelingen in de behandeling tot op heden teleurstellend. Momenteel is er geen effectieve therapie beschikbaar. Er is derhalve een grote on vervulde behoefte aan een effectieve manier om morbiditeit te verminderen, inclusief de ernstige droogheidsklachten en vermoeidheid die de patiënten ervaren, en om extraglandulaire verschijnselen en B-cel maligniteiten af te doen nemen. Verder is er een gebrek aan richtlijnen om te bepalen welke patiënten zinvol behandeld kunnen worden met immunosuppressiva. Momenteel wordt de implementatie van nieuwe biologicals zoals Rituximab nog belemmerd door het gebrek aan bewijs voor voldoende klinische effectiviteit en de ongunstige kosten/effectiviteitsratio. Daarnaast is dit middel niet eenvoudig toe te dienen en is de veiligheid bij pSS patiënten nog niet voldoende aangetoond. Gebaseerd op de centrale rol van B-cellen, T-cellen en pDC's bij pSS en de complementaire mogelijkheden van Leflunomide (LEF) en Hydroxychloroquine (HCQ)

om deze te beïnvloeden, streven we ernaar te demonstreren dat de combinatie van LEF en HCQ tot een effectievere inhibitie van immuunactivatie leidt dan elk van deze DMARD's afzonderlijk, resulterend in een grotere klinische effectiviteit bij pSS patienten.

Deze klinische studie bouwt verder op een recentelijk ontdekt conceptueel model van pSS pathogenese en implementeert de gunstige effecten van DMARD combinatie therapie die gezien wordt in b.v. RA.

Doel van het onderzoek

In deze klinische trial zal onderzocht worden in welke mate combinatietherapie met LEF en HCQ 1) de ziekte-activiteit doet afnemen, in het bijzonder de ESSDAI en droogheidssymptomen en 2) de activiteit van (autoreactive) B-cellen, T-cellen en pDC's inhibeert. Daarnaast zullen we 3) vroege biomarkers en in vitro bioassays onderzoeken om in de toekomst in staat te zijn respons op therapie te kunnen voorspellen.

Onderzoeksopzet

Dubbel-blinde, placebo gecontroleerde trial

Onderzoeksproduct en/of interventie

Gedurende 24 weken zullen de patienten (20) 1 capsule met LEF (20 mg) en 2 met HCQ (200 mg) eenmaal per dag oraal innemen, vergeleken met 3 capsules met placebo (10). Voor patienten met een lichaamsgewicht <60 kg zal een dosisreductie voor de HCQ gehanteerd worden naar 200 mg per dag.

Inschatting van belasting en risico

Patienten die deelnemen aan de studie zullen gedurende 24 weken medicatie (drie capsules per dag) nemen. Zij zullen de polikliniek in totaal twaalf maal bezoeken, in een periode van 24 weken. Zes maal zullen het korte bezoeken betreffen in het kader van het bewaken van de veiligheid van de patienten. Volgens de algemene landelijke richtlijnen dienen deze uitgevoerd te worden bij elke patient die Leflunomide gebruikt. Er zal bij deze bezoeken een zeer beperkt lichamelijk onderzoek uitgevoerd wordt (bloeddruk en pols) en een bloedonderzoek (bloedbeeld, nier- en leverfunctie). Tijdens de overige bezoeken zal een uitgebreide klinische evaluatie plaatsvinden, waarbij de ziekte-activiteit (ESSDAI en ESSPRI), kwaliteit van leven (SF-36), vermoeidheid (MFI) en orale en oculaire droogheid (VAS-scores, objectieve metingen van speeksel- en traanvochtproductie) bepaald worden. Daarnaast zal tweemaal een biopt gedaan worden van de parotis klier (bij baseline en na 24 weken behandeling) en viermaal bloed worden afgenomen. Bij aanvang van de studie wordt een X-thorax en een longfunctietest uitgevoerd, deze zullen enkel op indicatie herhaald worden. Als laatste zullen de patienten tweemaal een MRI van

de speekselklieren en een 18F-FDG PET/CT scan (head to hip) ondergaan.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
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)

- 1) Vrouwen en mannen, 18-75 jaar
- 2) Primair Syndroom van Sjogren, gediagnosticeerd volgens de American-European Consensus Criteria (2002)
- 3) Lymfocyt Focus Score (lokale infiltraten van lymfocyten) * 1 in sublabiale

speekselklierbiopsie

4) ESSDAI * 5

5) Gebruik van betrouwbaar anticonceptiemiddel

6) Getekende informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Zwangerschap of de wens om zwanger te worden (ook in het geval van mannen) tijdens de studie of binnen twee jaar na afronding van de studie
 - 2) Geven van borstvoeding
 - 3) Therapieresistente hypertensie
 - 4) Maculopathie of Retinitis Pigmentosa
 - 5) Secundair Syndroom van Sjogren
 - 6) Significante stoornissen in nier- of leverfunctie
 - 7) Ernstige infectie (inclusief hepatitis B, C of HIV)
 - 8) Maligniteit, anders dan mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT) lymfoom
 - 9) Significante cytopenie
 - 10) Geassocieerde cardiale - en inflammatoire darmziekte
 - 11) Sarcoidose
 - 12) Gebruik van HCQ of LEF < 6 maanden voorafgaand aan inclusie
 - 13) Gebruik van immunosuppressieve medicatie, m.u.v. een stabiele dosis non-steroidal inflammatory drugs (NSAID's) en een stabiele, lage dosis (< 7.5 mg) orale corticosteroiden
 - 14) Onvoldoende beheersing van de Nederlandse taal; 1. Bekende allergie of overgevoeligheid voor radio-isotopen of gadolinium-bevattende contrastmiddelen
2. Nuchtere bloedglucose van >11 mmol/l bij screening
3. Er worden standaard veiligheidsmaatregelen genomen voor de MRI, zo worden bijvoorbeeld patiënten met metaal of medische voorwerpen in het lichaam geexcludeerd; Patiënten die voldoen aan exclusiecriteria voor het beeldvormings-deel van de studie zullen enkel geexcludeerd worden van dit deel. Als de patiënte wel voldoet aan de inclusiecriteria voor het algemene deel van de studie, kan zij wel deelnemen aan dit deel.

Onderzoekopzet

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:	07-03-2016
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Arava
Generieke naam:	Leflunomide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Plaquenil
Generieke naam:	Hydroxychloroquine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-08-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2014-003140-12-NL
CCMO	NL49928.041.15