

Het effect van lichaamssamenstelling op de dosering van IFX in patiënten met inflammatoire darmziekten

Gepubliceerd: 29-10-2018 Laatst bijgewerkt: 19-03-2025

Het doel van de studie is om de invloed van lichaamssamenstelling (vetpercentage) op de IFX concentratie te onderzoeken, in vergelijking tot het bepalen van alleen het gewicht. Eveneens zal er gekeken worden of lichaamssamenstelling en BMI en de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving tijdelijk gestopt
Type aandoening	Maagdarmstelselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON46317

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FLINX (Farmacokinetiek en lichaamssamenstelling in IBD patiënten met IFX)

Aandoening

- Maagdarmstelselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Colitis ulcerosa, Inflammatoire darmziekten, ziekte van Crohn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Zuyderland Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Reguliere zorg; de extra meting zal (zoals het er nu naar uit ziet) door onszelf worden uitgevoerd gezien alle aanwezige apparatuur geen extra kosten hebben. Mocht dit niet zo zijn is er vanuit eigen geldstroom binnen de co-mic mogelijkheid tot

financiering.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Farmacokinetiek, Inflammatoire darmziekten, Inflixmab, Lichaamssamenstelling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat van de studie is de correlatie tussen vetpercentage, gemeten met de gevalideerde weegschaal, en de IFX spiegel in het bloed. Het vetpercentage zal gemeten worden voorafgaand aan het IFX infuus. De IFX spiegel zal worden bepaald in het bloed. Voorafgaand aan de gift IFX zal een dalspiegel bepaald worden. Deze meting valt onder de reguliere zorg. 30 minuten na afloop van het infuus zal de topspiegel bepaald worden. Deze meting valt niet onder de reguliere zorg en is dus, net als het meten van de lichaamssamenstelling een extra meting. Bij de patiënten die al langer IFX gebruiken zal deze meting 30 minuten na aflopen van de gift zijn. Bij patiënten die starten met IFX zal dit bij hun derde gift in week 6 plaatsvinden.

Secundaire uitkomstmaten

Secundair zal de lichaamssamenstelling worden gemeten met; huidplooiemetingen, middelomtrek, knijpkracht, BMI en lichaamsoppervlakte. Deze waarden zullen ook gerelateerd worden aan de IFX concentratie in het bloed.

Tevens zal secundair de ziekte activiteit de inflammatieparameters en het aantal geconstateerde adverse events gerelateerd worden aan het vetpercentage.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met inflammatory bowel disease (IBD), met de ziekte van Crohn en Colitis Ulcerosa als de belangrijkste representanten, hebben chronische, recidiverende, inflammatoire processen in de darm. De behandeling van IBD bestaat bij 10-30% van de populatie uit anti-TNFalfa (TNFi) medicatie zoals bijvoorbeeld infliximab (IFX). TNFi behoren tot een relatief nieuwe groep medicatie, de biologicals. Ze zijn effectief in de behandeling van IBD, maar hebben ook bijwerkingen, een primary therapy failure rate rond de 10-40% en secundair loss of response (LOR) van ongeveer 10% op jaarbasis, en gaan daarnaast gepaard met hoge (behandel) investeringskosten.(1) In de huidige praktijk wordt de dosering van de meesten van deze TNFi medicatie gebaseerd op het gewicht van de patiënt, in het bijzonder bij IFX .

In een artikel van Dotan et al.(2) werd gekeken naar de invloed van verschillende patiëntkarakteristieken op de farmacokinetische eigenschappen van IFX, in patiënten met IBD. Hieruit bleek dat er geen lineaire relatie was tussen gewicht en de klaring van IFX. Patiënten met een lager lichaamsgewicht hadden 35% lagere IFX spiegels op alle tijdstippen bij een vaste dosering van 5mg/kg in vergelijking met patiënten met een twee maal zo hoog gewicht. Hedendaags wordt IFX gedoseerd in mg medicament per kg lichaamsgewicht, naar aanleiding van onderzoek naar farmacokinetiek en -dynamiek in het verleden. Verder lijkt uit het bovengenoemde artikel te concluderen dat de dosering van IFX niet optimaal is, en dus mogelijk geoptimaliseerd kan worden. Zo lijkt een individu met een hoger lichaamsgewicht niet dezelfde hoeveelheid mg/kg nodig te hebben als een individu met een lager gewicht om gelijke concentraties te krijgen. In andere artikelen wordt ook beschreven dat lichaamssamenstelling wellicht een betere maat dan gewicht is voor doseren van TNFi medicatie. (3, 4) Body mass index (BMI) wordt vaak gebruikt als maat voor lichaamssamenstelling. BMI lijkt echter ook geen ideale maatstaaf te zijn voor dosisoptimalisatie van IFX. (3, 4) Voedingsstatus, gemeten aan de hand van lichaamssamenstelling (vetmassa en vetvrije massa) is wellicht een betere maat/biomarker om de dosisoptimalisatie mogelijk te krijgen (in de IBD patiëntenpopulatie). Dit in vergelijking met gewicht of mogelijk ook met BMI (2-4). Lichaamsoppervlakte, te berekenen vanuit lichaamsgewicht en lengte, is wellicht ook een maatstaaf voor de dosering van de medicatie en wordt hedendaags in de oncologie gebruikt.(5) In de studie van Scaldaferri et al (6), wordt beschreven dat patiënten met een hoog BMI, een hogere concentratie van IFX in hun bloed hebben 30 minuten na infusie van de medicatie (de zogeheten topspiegel), in vergelijking met mensen met een laag BMI. Voorafgaand aan het geven van de medicatie wordt dit verschil nog niet aangetoond (dalspiegel). Deze hogere topspiegel in patiënten met een hoger BMI lijkt echter niet voor een betere respons op de medicatie te zorgen. Wanneer er gekeken werd naar lichaamsvet werd er geen statistisch verschil gevonden tussen topspiegel van patiënten met een hoog of laag lichaamsvetgehalte. Hieruit kan gehypothetiseerd worden dat lichaamssamenstelling wellicht een betere maat is voor het bepalen van de dosering van IFX.

Bij patiënten met IBD is de voedingsstatus vaak suboptimaal. De etiologie hiervan is multifactorieel, waar malnutritie en malabsorptie van nutriënten deel uitmaken. (7) In de literatuur wordt verder ook vaak een verlaagde spiermassa beschreven (cachexie). (3, 8) Lichaamssamenstelling, gemeten in vetmassa en vetvrije massa, als maat voor voedingsstatus, is onderbelicht bij patiënten met deze ziekte.

Gezien het feit dat in de literatuur beschreven wordt dat het bepalen van de dosering IFX op basis van gewicht geen ideale maatstaaf lijkt te zijn, wordt naar andere methoden gezocht voor een betere dosering. Het grote voordeel van gewicht is dat het in de praktijk gemakkelijk te bepalen is. Het is daarom belangrijk dat een eventuele nieuwe methode op basis van lichaamssamenstelling ook gemakkelijk in de praktijk is toe te passen. Een optimalere dosering voor een patiënt kan wellicht leiden tot minder bijwerkingen voor de patiënten en een lagere LOR. Tevens kan een betere dosering wellicht leiden tot het geven van een lagere dosering in bijvoorbeeld patiënten met een hoge vetmassa, met hetzelfde effect op de ziekteactiviteit. Dit kan de kosten verlagen en is dus interessant voor het financiële aspecten.

Doel van het onderzoek

Het doel van de studie is om de invloed van lichaamssamenstelling (vetpercentage) op de IFX concentratie te onderzoeken, in vergelijking tot het bepalen van alleen het gewicht. Eveneens zal er gekeken worden of lichaamssamenstelling en BMI en de eventuele farmacokinetische gevolgen daarvan de effectiviteit van IFX in een IBD patiëntenpopulatie beïnvloeden.

Primary Objective: Wat is de invloed van vetpercentage, gemeten met een weegschaal voor vetpercentage, en secundair huidplooiemetingen, omtrekmaten, knijpkracht, BMI en lichaamsoppervlakte, berekend aan de hand van lengte en gewicht, op de IFX-concentratie in het bloed dat gedoseerd wordt op basis van alleen het lichaamsgewicht in een IBD-patiëntenpopulatie die IFX medicatie gebruiken?

Secondary Objective(s): Onderschikkend is de vraag of effectiviteit, dat wil zeggen is er remissie bereikt, gemeten door de bepaling van het CRP gehalte in het bloed en het calprotectine gehalte in de feces, of veiligheid (zijn er bijwerkingen die kwantitatief gerelateerd kunnen worden aan lichaamssamenstellings-dependente farmacologische variabelen) te relateren is aan het vetpercentage bij toediening van standaard IFX-doseringsschemata bij een IBD-patiëntenpopulatie die start met IFX medicatie.

Onderzoekopzet

In deze observationele studie zal gebruik worden gemaakt van patiënten die al IFX gebruiken of patiënten die gaan starten met het gebruik van IFX voor de ziekte van Crohn of Colitis Ulcerosa. Er zal aan de hand van een transversaal

studie-design de relatie tussen lichaamssamenstelling en de concentratie van de IFX bepaald worden. Dit zal gedaan worden in een studiepopulatie van IBD-patiënten die al IFX gebruiken. Daarnaast worden patiënten geïnccludeerd die starten met IFX. Gezien bij deze groep nog een steady state in dosis moet worden bereikt wordt er pas bij het derde infuus de meting verricht. De patiënten zullen geworven worden via de poli van de Maag darm lever (MDL) artsen in het Zuyderland Medisch Centrum.

Inschatting van belasting en risico

Het meten van de lichaamssamenstelling zal op een niet belastende manier gebeuren. Hier zijn dus ook geen nadelige effecten te verwachten. Bloedafnames kunnen pijn doen of een bloeding geven. De bloedafname gebeurt uit een al reeds geplaatst infuus voor de IFX medicatie. De deelnemers hoeven dus niet extra geprikt te worden. Alles bij elkaar nemen we maximaal 6ml bloed extra af. Deze hoeveelheid geeft bij volwassenen geen problemen. Alle overige metingen (TNFi dalspiegel, inflammatieparameters in bloed en ontlasting) en de medicatie gebeuren volgens reguliere zorg. Hieraan zitten dus geen extra risico's bij deelname aan de studie. Ook hoeven de patiënten niet vaker dan normaal naar het ziekenhuis te komen. Al met al wordt dus één keer de lichaamssamenstelling op een niet invasieve manier gemeten en éénmalig een extra bloedafname uitgevoerd. Dit zal in totaal 2 uur extra tijd kosten. De belasting is dus laag en de risico's hiervan zijn heel ook laag tot nihil.

Contactpersonen

Publiek

Zuyderland Medisch Centrum

Dr. H. van der Hoffplein 1
Geleen 6162BG
NL

Wetenschappelijk

Zuyderland Medisch Centrum

Dr. H. van der Hoffplein 1
Geleen 6162BG
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)

Patiënten kunnen worden geïncludeerd wanneer zij over alle van de onderstaande criteria beschikken

1. Patiënt, man of vrouw, is ouder dan 18
2. Patiënt heeft de diagnose Colitis Ulcerosa of Ziekte van Crohn bevestigd gekregen bij een MDL arts in het verleden
3. Patiënt gebruikt IFX voor langer dan 12 weken, of start voor het eerst met de IFX in de studieperiode.
4. Patiënt moet in staat zijn om de patiënten informatie en de uitleg van de onderzoeker te begrijpen
5. Patiënt moet in staat zijn de metingen te ondergaan van de studie en de instructies van de onderzoeker te begrijpen en op de volgen.
6. De patiënt is geïnformeerd en weet het doel en aard van de studie en de bijbehorende risico's en heeft het toestemmingsformulier getekend voor inclusie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een potentiële deelnemer die over één of meer van de volgende criteria beschikt zal geïncludeerd worden van deelname aan de studie.

1. Patiënten die mentaal of fysiek niet kunnen deelnemen aan de studie, waaronder ernstige geestenziekten
2. Patiënten die in de afgelopen 5 weken een dosisverandering hebben gekregen van hun IFX medicatie.
3. Patiënten die zwanger zijn, borstvoeding geven, of van plan zijn tijdens de studieperiode zwanger te worden.
4. Patiënten met ernstige co-morbiditeiten die de lichaamssamenstelling of de

farmacokinetiek kunnen beïnvloeden zijnde;

a. Huidige vorm van maligniteit, of een maligniteit in de recente voorgeschiedenis (<5jaar), met uitzondering van Basaal cell carcinoom, cutaneous squamous cell carcinoom.

b. Lever/nierfalen in de voorgeschiedenis

c. Short Bowel syndroom

d. Hartfalen; gedefinieerd als New York Heart Association (NYHA) klasse III or IV

5. Patiënten die op dit moment deelnemen aan een andere studie, of die in de afgelopen 4 maanden hebben deelgenomen aan een studie met een interventie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving tijdelijk gestopt

(Verwachte) startdatum: 23-01-2019

Aantal proefpersonen: 33

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-10-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-12-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 28109

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL66944.096.18
OMON	NL-OMON28109