

Training van immuunfuncties door middel van farmacotherapeutisch conditioneren in juveniele idiopathische artritis

Gepubliceerd: 23-05-2018 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Het doel van deze studie is om bijwerkingen te verminderen door middel van farmacotherapeutisch conditioneren bij patiënten met JIA. Farmacotherapeutisch conditioneren biedt de mogelijkheid om MTX doseringen af te wisselen met lagere doseringen....

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46548

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

OPTI-MISS

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

Juveniele idiopathische artritis / Jeugdreuma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Leiden

Overige ondersteuning: Reumafonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Conditioneren, Farmacotherapeutische effecten, Immuun systeem, Juveniele Idiopathische Artritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is het percentage in MTX intolerantie, gemeten met de Methotrexate Intolerance Severity Score (MISS) met een cut-off score ≥ 6 , vergeleken tussen de controle- en interventiegroep.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn het behalen van lage ziekteactiviteit, gemeten met de Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS < 3), bijwerkingen gemeten aan de hand van lever- en nierfuncties, laboratorium onderzoek (cytokine, myeloid-related proteïnes (MRP 8, 14) en MTX polyglutamaten gemeten uit rode bloedcellen) en standaard gevalideerde vragenlijsten voor klinisch gebruik waarin pijn en kwaliteit van leven worden gemeten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een toenemend aantal studies heeft aangetoond dat verwachtingen en aangeleerde associaties invloed hebben op behandeluitkomsten in de medische en psychologische praktijk, ook bekend als placebo-effecten. Recentelijk worden deze placebo-effecten toegepast in medicatiebehandelingen om behandeluitkomsten te optimaliseren, gebaseerd op de principes van farmacotherapeutisch conditioneren. Farmacotherapeutische conditionering komt voort uit de klassieke conditionering, waarin het herhaaldelijk aanbieden van een medicijn leidt tot een aangeleerde associatie. Nadat de associatie is gelegd, kan het placebo een aangeleerde respons uitlokken. Dit is gelijkend aan het bekende experiment van

Pavlov waarbij de hond speeksel aanmaakt door het horen van een bel, vanwege de aangeleerde associatie met voedsel. Medicatiebehandelingen gebaseerd op farmacotherapeutisch conditioneren maken gebruik van de principes van variabele bekrachtiging (het variërend aanbieden van medicatiedoseringen) en hebben bewezen tot goede therapeutisch effecten te leiden en voor een significante vermindering in bijwerkingen te zorgen. Methotrexaat (MTX) is het meest voorgeschreven medicijn in de behandeling voor reumatische ziektes bij volwassenen en kinderen, maar de effectiviteit ervan wordt vaak belemmerd door bijwerkingen. Vooral bij kinderen met Juveniele Idiopathische Artritis (JIA) spelen deze bijwerkingen een grote rol en is de vraag om nieuwe behandelstrategieën groot. Deze studie richt zich specifiek op deze bijwerkingen door MTX aan te bieden in een variabel behandelingschema.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is om bijwerkingen te verminderen door middel van farmacotherapeutisch conditioneren bij patiënten met JIA. Farmacotherapeutisch conditioneren biedt de mogelijkheid om MTX doseringen af te wisselen met lagere doseringen. Door het afwisselend doseren wordt gebruik gemaakt van de leereffecten van het medicijn (conditioneren). Hierdoor zullen mogelijk minder kinderen last hebben van bijwerkingen doordat lagere MTX doseringen gebruikt kunnen worden voor de behandeling van JIA, zonder dat dit ten koste zal gaan van de ziekteactiviteit. Een verlaging in bijwerkingen zal gemeten worden aan de hand intolerantie percentages op basis van de Methotrexate Intolerance Severity Score (MISS) van 6 of hoger.

Onderzoekopzet

Een multicenter, gerandomiseerde klinische trial wordt uitgevoerd met patiënten met JIA, waarbij de huidige richtlijnen voor MTX worden gevolgd. De studie is verdeeld in 3 perioden: 1. Baseline periode (maand 0-6): Na initiële screening zullen patiënten die in aanmerking komen voor stabiele standaard farmacologische behandeling starten met MTX (12,5 - 15 mg/m²/wk). 2. Interventie periode (maand 7-15): Patiënten die de baseline periode hebben doorlopen zonder significante protocol afwijkingen zoals beoordeeld door de kinderreumatoloog en een goede respons op MTX behandeling laten zien (JADAS < 3 of op basis van de mening van de reumatoloog), zullen doorgaan naar de tweede fase van dit onderzoek en worden gerandomiseerd naar 1 van 2 groepen. Beide groepen zullen verschillende behandelingschema's volgen: Groep 1 * Controle groep: Standaard behandeling MTX zoals in baseline periode wordt gecontinueerd. Groep 2 * Conditioneringsgroep: Variabel behandelingschema van MTX, waarbij standaard MTX doseringen afgewisseld zullen worden met subklinische doseringen (2,5 - 5 mg/wk, afhankelijk van lichaamsoppervlakte). De interventieperiode (9 maanden) is gebaseerd op de meeste recente richtlijnen voor de behandelduur van MTX. 3. Follow-up periode (maand 16-18): Er zal een end-of-study visit plaatsvinden en worden gekeken naar (vroeg) flare-ups en ervaren bijwerkingen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie bestaat uit farmacotherapeutisch conditionering (variabele behandel-schema).

Inschatting van belasting en risico

Deze studie opzet volgt de meest recente richtlijnen voor de behandeling van JIA en wordt uitgevoerd tijdens reguliere ziekenhuis bezoeken van de patiënten (vanaf de screening en daaropvolgend om de 3 maanden tot 18 maanden), waarbij elke afspraak ongeveer een half uur duurt (10-20 minuten om de vragenlijst voor dit onderzoek in te vullen). Bloedafname in het kader van dit onderzoek zal gecombineerd plaatsvinden met de reguliere bloedafnames in het ziekenhuis, zodat hier niet opnieuw voor geprikt hoeft te worden.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Leiden

Wassenaarseweg 52
Leiden 2333 AK
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Leiden

Wassenaarseweg 52
Leiden 2333 AK
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Leeftijd van 4 tot 17 jaar (op het moment dat diagnose JIA is gesteld)
- JIA diagnose door behandelend arts op basis van ILAR-classificatie
- Vermogen om Nederlands te spreken of te begrijpen
- De patiënt (of diens ouders/voogd tot 12 jaar) is in staat om geïnformeerd toestemming te geven
- Goede respons op MTX na 6 maanden behandeling, gebaseerd op de inactieve ziekte scores van de JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score), of gebaseerd op het oordeel van de kinderreumatoloog

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gebruik van DMARD op het moment van inclusie; of eerdere ervaring met MTX
- Alternatieve wijze van MTX toediening dan oraal (bv. subcutaan)
- Gelijktijdige behandeling van een experimenteel medicijn of procedure welke interfereert met doel van het huidige onderzoek
- Systemische JIA
- Uveitis waarvoor behandeling met een DMARD benodigd is
- Verhoogde lever-enzym waarden (serum aspartate transaminase [AST], serum alanine transaminase [ALT] > 2 keer normale waarde)
- Beenmerg onderdrukking op basis van lymphocyte aantal $< 0.9 \times 10^9/L$, granulocyte aantal $< 1.5 \times 10^9/L$ and/or trombocyte aantal $< 20 \times 10^9/L$
- Serum creatinine waarden > 150 $\mu\text{mol/l}$ of geschatte creatinine klaring van < 75%
- Medicatiebehandeling met biologicals

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	132
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Afgewezen	
Datum:	20-09-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR2018-001571-21-NL
CCMO	NL63966.058.18