

Effectiviteit van geoptimaliseerde thiopurine therapie in colitis ulcerosa.

Gepubliceerd: 15-02-2016 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Het primaire doel van deze studie is om de effectiviteit van geoptimaliseerde thiopurine therapie te onderzoeken. Secundaire doelen zijn een kostenutiliteitsanalyse en budget impact analyse en het identificeren van biomarkers als potentiële...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47463

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

OPTIC

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Colitis Ulcerosa

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMw

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Colitis Ulcerosa, Mercaptopurine, Therapeutic drug monitoring (TDM), Thiopurine

therapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van deze studie is klinische en endoscopische remissie na 1 jaar.

Secundaire uitkomstmaten

- * Optreden van (ernstig) ongewenste voorvallen ((S)AE's)
- * Leukocytentelling
- * Leverfunctietesten
- * 6-TGN levels en 6-MMP levels
- * Optreden van falen van de behandeling
- * Optreden van opvlammingen en het opschalen van de behandeling / starten van escape medicatie.
- * Behandelkosten
- * Kwaliteit van leven
- * Biomarkers, cell typen en microbiom in biopten
- * Fecal Volatile Organic Compounds (VOC's)
- * Fecaal microbiom
- * RAC genotypen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Thiopurines worden regelmatig gebruikt als onderhoudsbehandeling voor colitis ulcerosa (CU). Er wordt geschat dat ongeveer 25% van de CU patiënten in

Nederland behandeld worden met thiopurines. De therapeutische werkzaamheid van thiopurines bij patiënten met CU is echter onvoldoende bestudeerd. Studies die wel zijn uitgevoerd hadden kleine studiepopulaties, de meetmethoden van ziekteactiviteit wisselde sterk en resultaten waren tegenstrijdig. De huidige klinische praktijk wordt gedomineerd door bewijs van lage kwaliteit en wordt er in de praktijk snel overgestapt op duurdere behandelingen met biologicals (met name anti-Tumor Necrosis Factor (TNF) remmers).

Deze tegenstrijdige resultaten worden in ieder geval deels veroorzaakt door intolerantie voor of toxiciteit van thiopurine leidend tot vroegtijdig stoppen van de behandeling met als resultaat ineffectiviteit. Het ontstaan van bijwerkingen (en ineffectiviteit) gedurende thiopurine therapie kan voor een groot deel verklaard worden door het complexe metabolisme. In de laatste jaren is het standaard geworden om thiopurine therapie te optimaliseren door middel van het meten van thiopurine metabolieten indien er sprake is van onvoldoende werkzaamheid. In gepubliceerde prospectieve thiopurine trials wordt deze Therapeutic Drug Monitoring (TDM) strategie nog niet gebruikt. De aanhoudende onzekerheid omtrent de effectiviteit van thiopurine therapie in CU vormt een goede aanleiding voor dit prospectieve onderzoek, waarbij thiopurine op de meest optimale wijze wordt gegeven middels TDM.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is om de effectiviteit van geoptimaliseerde thiopurine therapie te onderzoeken. Secundaire doelen zijn een kostenutiliteitsanalyse en budget impact analyse en het identificeren van biomarkers als potentiële voorspellers voor thiopurine respons in mucosale biopsies, feces en bloed.

Onderzoeksopzet

Het betreft een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen orale behandeling krijgen met prednison 40 mg per dag gedurende twee weken, gevolgd door een afbouwschema over zes weken, of met budesonide 9 mg/dag gedurende 8 weken. Behandeling met 5-ASA zal gecontinueerd worden gedurende het hele onderzoek in beide groepen. De ene helft van de patiënten zal gedurende een jaar een placebo krijgen en de andere helft van de patiënten mercaptopurine (6-MP) 1-1,5 mg/kg/dag.

Inschatting van belasting en risico

Het hoofddoel van dit onderzoek is om de effectiviteit van geoptimaliseerde behandeling met thiopurines te evalueren in CU patiënten. Patiënten die zouden kunnen starten met behandeling met thiopurines in het kader van hun standaard

behandeling komen in aanmerking voor de studie. Door het toepassen van TDM worden betere behandelresultaten en minder bijwerkingen verwacht. Het risico van behandeling met thiopurines in dit studieverband wordt daarom lager geschat dan het risico in de dagelijkse klinische setting.

In de placebo groep hebben de patiënten mogelijk een hoger risico op het ontwikkelen van een opvlamming van CU vergeleken met de mercaptopurine groep. In het geval van symptomen passend bij een opvlamming zal er onderzoek plaatsvinden volgens standaard procedures om dit te bevestigen en om eventuele andere oorzaken uit te sluiten. Indien een opvlamming wordt bevestigd zal er sprake zijn van deblinding en zal er gestart worden met escape medicatie naar het oordeel van de behandelend arts.

Een colonoscopie is een veilige procedure, maar complicaties zoals bloedingen en perforatie komen soms voor (0,2%, 0,1%). Patiënten zullen een tweemaal een sigmoïdoscopie ondergaan in deze studie om de mucosale conditie te kunnen beoordelen voor en na de behandeling. Dit is ongeveer gelijk aan standaard zorg. Endoscopieën zijn noodzakelijk, omdat het beoordelen van de mucosale conditie de meest objectieve maat van ziekteactiviteit is. Zonder deze scopieën zou deze studie suboptimaal zijn en de resultaten onbruikbaar.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam Zuidoost 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam Zuidoost 1105AZ
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. CU is gediagnosticeerd door middel van endoscopie en histopathologie
2. Patiënten tussen de 18 en 80 jaar oud
3. Actieve ziekte, ondanks orale behandeling met minstens 2 gram 5-ASA per dag
4. Behandeling met orale corticosteroïden is noodzakelijk

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerder behandeld met thiopurines
2. Eerdere behandeld met biologicals (zoals anti-TNF en vedolizumab)
3. Zwangerschap (een zwangerschapstest zal alleen worden gedaan indien nodig volgens de behandelend arts)
4. Chronische Obstructieve Longziekte (COPD)
5. Acute coronaire hartziekte
6. (Bacteriële) gastroenteritis moet behandeld zijn alvorens de patiënt kan worden geïnccludeerd
7. Stollingsstoornis
8. Actieve maligniteit
9. Voorgeschiedenis met focaal hooggradige colondysplasie of carcinoom
10. Uitgebreide resectie van het colon, i.e. subtotale colectomie met minder dan 15 cm colon in situ
11. Gelijktijdige behandeling met medicatie die interfereren met het mercaptopurine metabolisme, zoals allopurinol, ribavirine of anti-epileptica.
12. Bekende systemische parasitaire of schimmelinfecties moeten eerst behandeld worden.
13. Bekend ulcus duodeni of ventriculi
14. Middelenmisbruik, zoals alcohol (minstens 80 gram/dag - een standaard glas bevat 10 gram alcohol), I.V. drugs en drugs die geïnhaleerd worden. Indien de proefpersoon een geschiedenis van middelenmisbruik heeft en er toch wordt

overwogen de persoon te includeren, moet de proefpersoon minstens 2 jaar abstinent zijn. Proefpersonen die methadon gebruiken of hebben gebruikt binnen de afgelopen twee jaren worden geëxcludeerd.

15. Positieve tuberculose screening (indien een screening is uitgevoerd naar wens van de behandelend arts)

16. Actieve hepatitis B virus or hepatitis C virus infectie gedefinieerd als een positieve anti-HCV, HBsAg en/of anti-HBcore screening.

17. Leukopenie (aantal neutrofiële granulocyten minder dan $1,8 \times 10^9/L$)

18. Thrombopenie (aantal trombocyten minder dan $90 \times 10^9/L$)

19. Verhoogde leverenzymtesten (minstens 2x ULN)

20. Verminderde nierfunctie (eGFR minder dan 30 mL/min)

21. Andere aandoeningen of condities die volgens de onderzoeker kunnen interfereren met het vermogen van de proefpersoon om alle studieprocedures zonder problemen te doorlopen.

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:	24-11-2016
Aantal proefpersonen:	136
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Puri-Nethol

Generieke naam: mercaptopurine
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-02-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-10-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-12-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-12-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-03-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-08-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-05-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-05-2018
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2015-005260-41-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02910245
CCMO	NL55253.018.15

Resultaten

Einddatum onderzoek:	11-05-2022
Totaal aantal deelnemers:	59

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely