

Methotrexaat behandeling op maat bij de ziekte van Crohn: een nieuwe kijk op een bekend medicijn.

Gepubliceerd: 05-02-2019 Laatst bijgewerkt: 19-08-2024

Dit onderzoek bestaat uit drie hoofdonderdelen:* Welke kenmerken bepalen de hoogte van de MTX-PG spiegel. We weten dat bij reumapatiënten bepaalde erfelijke veranderingen, bepaalde vitamines, en de leeftijd bepalen hoe hoog de spiegel wordt. We...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50118

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MTX-PG//CD

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

'Ziekte van Crohn'; 'chronische darmontsteking'

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: MLDS (maag lever darm stichting)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Geïndividueerde behandeling, Methotrexaat, Ziekte van Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is 'escalatie therapie vrije overleving'. Onder escalatie therapie wordt verstaan: systemische corticosteroïden, biologicals, thiopurines, of een operatie vanwege opvlamming van de ziekte van Crohn. Wij onderzoeken dus hoe lang patiënten profijt hebben van methotrexaat en geen escalatie behandeling nodig hebben vanwege ziekteactiviteit.

De MTX-PG bloedspiegel is voor onderzoeksonderdeel * (farmacokinetiek) de primaire uitkomstmaat.

Secundaire uitkomstmaten

- Harvey Bradshaw Index (score ziekteactiviteit ziekte van Crohn)
- Faecaal calprotectine (ontlasting ontstekingswaarde)
- CRP (bloed ontstekingswaarde)
- Ziekenhuisopnames
- Kwaliteit van leven (IBDQ vragenlijst)
- Lever- en beenmergbijwerkingen (bloed)
- Gastrointestinale klachten door methotrexaat (MISS vragenlijst)
- MTX-PG spiegel in witte bloedcel (alleen in academische centra)
- MTX- PG spiegel in darmslijmvlies (indien extra toestemming verkregen)
- Beeld bij coloscopie (indien verricht voor klinische indicatie, SES-CD score)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Methotrexaat is een goedkoop en veilig medicijn wat al sinds 1954 in patiënten gebruikt wordt. Het is een effectief medicijn om de ziekte van Crohn onder controle te krijgen (inductie) én te behouden (onderhoud). Het wordt gebruikt in patiënten waarin corticosteroïden (prednison) afgebouwd worden en die nog geen biologicals (Infliximab, Humira, Vedolizumab of Ustekinumab) nodig hebben. In deze groep patiënten kan gekozen worden tussen methotrexaat en thiopurines (o.a. Azathioprine en Purinethol). We zien dat artsen en patiënten minder vaak methotrexaat kiezen: minder vaak dan dit veilige en effectieve medicijn verdient. Dit komt, onder andere, omdat de behandeling nog niet goed gemonitord kan worden. Door de relatief lage dosis methotrexaat die bij de ziekte van Crohn wordt gebruikt, is in het bloed geen goede spiegel meetbaar en kan de effectiviteit van de therapie niet voorspeld worden met de huidige beschikbare meetmethoden. We hebben een methode in het laboratorium ontwikkeld om de methotrexaatspiegel (in het bijzonder de actieve metaboliet van methotrexaat genaamd MTX-polyglutamaat (MTX-PG)) in de rode bloedcel van de patiënt te kunnen bepalen. In de cel stapelt methotrexaat namelijk wel, waardoor intracellulaire spiegelmetingen (*de hoeveelheid in de cel*) wel mogelijk zijn. De afgelopen jaren hebben we MTX-PG spiegels bepaald in patiënten met reumatoïde artritis (een chronische gewrichtsontsteking; reuma) die ook methotrexaat gebruiken. In deze onderzoeken zagen we dat de MTX-PG spiegels sterk verschillen tussen patiënten én dat de hoogte van de spiegel voorspelt of de behandeling gaat werken. Dit betekent dat we de MTX-PG spiegel in de toekomst kunnen gebruiken om de MTX behandeling te verbeteren door individuele behandeladviezen te geven door bijvoorbeeld de dosis aan te passen. Bij patiënten met de ziekte van Crohn is dit nog niet goed onderzocht. Dat willen wij nu, met de opgedane ervaring bij reumapatiënten, gaan doen.

Doel van het onderzoek

Dit onderzoek bestaat uit drie hoofdonderdelen:

- * Welke kenmerken bepalen de hoogte van de MTX-PG spiegel. We weten dat bij reumapatiënten bepaalde erfelijke veranderingen, bepaalde vitamines, en de leeftijd bepalen hoe hoog de spiegel wordt. We willen hiervoor het erfelijk materiaal (DNA) onderzoeken en we bepalen we vitamines en bepaalde eiwitten in uw bloed en we nemen vragenlijsten af
- * Bepalen of de hoogte van de MTX-PG spiegel samen met de ernst van de ziekte. We weten dat reumapatiënten die goed reageren op methotrexaat een spiegel boven een bepaalde waarde (74 nmol/l) hebben. We willen ook vaststellen voor patiënten met de ziekte van Crohn wat hun optimale spiegel is om de ziekte tot rust te brengen en te houden.
- * Predictiemodel: We willen een model maken om voorafgaand aan de behandeling

met methotrexaat te gaan voorspellen bij welke patiënten methotrexaat gaat helpen. In dit model zitten de persoonlijke kenmerken en de bloedbepalingen uit onderdeel * We hopen hiermee in de toekomst patiënten die goed gaan reageren op methotrexaat op tijd daarmee te behandelen én bij patiënten die geen baat zouden hebben van methotrexaat een ander medicijn te starten.

Daarnaast zijn er nog twee kleinere studie onderdelen:

(a) Onderzoeken of de MTX-PG spiegel samen met bijwerkingen van methotrexaat. We kijken naar de volgende bijwerkingen: leverproblemen, beenmergonderdrukking, en buikklachten zoals misselijkheid. We kijken ook of de kans op bijwerkingen kunnen voorspellen voorafgaand aan de behandeling.

(b) Kunnen we de MTX-PG spiegel ook bepalen in witte bloedcellen of darmcellen? Tot nu toe, wordt de MTX-PG spiegel bepaald in rode bloedcellen, omdat deze methode in het laboratorium het makkelijkste is. Aangezien bij de ziekte van Crohn de witte bloedcellen de ontsteking geven in uw darm, willen we graag weten of de MTX-PG spiegel ook in die cellen meetbaar is en wellicht een betere voorspeller is of methotrexaat gaat werken.

Onderzoeksopzet

Observationeel.

Het is een multicenter prospectief longitudinaal cohort onderzoek met een follow-up van 12 maanden.

Inschatting van belasting en risico

We vragen de patiënten meermaals vragenlijsten in te vullen gedurende de 12 maanden follow-up. Dit kost tijd maar zal niet emotioneel zeer belastend zijn. Wij vragen extra buizen bloed afname op de momenten dat er al een bloedafname gepland is voor de reguliere zorg (hoort bij de behandeling met methotrexaat). Dit is géén grote hoeveelheid bloed (4-24ml per keer). Wij verwachten hiervan geen extra risico's.

We vragen meermaals opvangen van een deel van de ontlasting voor bepalen van de ontstekingswaarde gedurende de 12 maanden. Dit neemt geen risico's met zich mee maar vraagt wel tijd en inzet van de patiënt. Deze marker wordt al regelmatig bepaald in het kader van normale zorg.

Daarnaast, geven we de patiënt de optie om toestemming te geven voor afname van 4 extra bipten darmslijmvlies tijdens een extra geplande rectoscopie dan wel een coloscopie / sigmoïdoscopie voor klinische indicatie. Het nemen van een biopt heeft een risico van 1:10,000 op een bloeding of perforatie. De bloeding kan vaak direct endoscopisch behandeld worden. Wij vinden dit een laag risico, met name in verhouding met de relevante informatie (in het darmslijmvlies) die het oplevert. Als een extra rectoscopie gepland wordt vraagt dit extra tijd van de patiënt: de scopie zelf duurt enkele minuten maar de afspraak erom heen zal maximaal 30 minuten langer duren. Wij vragen de patiënt bewust niet om een

extra colonoscopie gezien de grote belasting die dit met zich meebrengt: namelijk de darmvoorbereiding en een lange scopie (30-60 minuten).

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1018 HZ
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1018 HZ
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)

Volwassenen (18 jaar of ouder) met de ziekte van Crohn die start met behandeling met methotrexaat als primaire behandeling voor de ziekte.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gelijktijdige behandeling met biologicals als gestart wordt met methotrexaat
- Patient is niet geschikt om behandeld te worden met methotrexaat volgens de reguliere zorg

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 21-05-2019

Aantal proefpersonen: 80

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-02-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-05-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-02-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2021
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
CCMO	NL67718.029.18