

Chronotherapie in inflammatoire artritis: een gerandomiseerd onderzoek waarin de inname van Tofacitinib XR in de ochtend wordt vergeleken met inname in de avond.

Gepubliceerd: 08-09-2021 Laatste bijgewerkt: 07-02-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-517865-17-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Onze biologische klok regelt ons slaap- en waakritme, die tegelijkertijd aan diverse fysiologische processen is verbonden....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Synovia- en bursa-aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52175

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ChronIA studie

Aandoening

- Synovia- en bursa-aandoeningen

Synoniemen aandoening

Inflammatoire artritis; Gewrichtsontstekingen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Pfizer B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Artritis psoriatica, Chronotherapie, Effectiviteit, Reumatoïde artritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is het verschil in de zelfgerapporteerde ziekteactiviteit, gemeten met de Routine Assessment of Patient Index Data 3 (RAPID-3), tussen ochtend- en avonddosering tofacitinib XR na 3 maanden behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

Voor onze secundaire uitkomstmaten wordt de effectiviteit vanuit een klinisch, patiënten alsmede een translationeel perspectief vergeleken tussen beide innamemomenten.

Klinische uitkomstmaten

- Ziekteactiviteit, wat wordt gemeten met de Disease Activity Score (DAS) en Disease Activity in PSoriatic Arthritis (DAPSA) bij respectievelijk patiënten met reumatoïde artritis en een artritis psoriatica. De DAS-score wordt berekend aan de hand van: (1) het aantal pijnlijke gewrichten, volgens een Ritchie Articulair Index (RAI); (2) het aantal gezwollen gewrichten (SJC); (3) de bezinking in het bloed (BSE); en (4) een VAS algemene gezondheid (GH). De formule voor de DAS-score is $0.53938 \cdot (\text{RAI}) + 0.06465 \cdot (\text{SJC}) + 0.33 \ln(\text{BSE}) +$

0.00722(GH). De DAPSA-score bevat de volgende elementen: (1) het aantal pijnlijke gewrichten, 68 in totaal; (2) het aantal gezwollen gewrichten, 66 in totaal; (3) een C-reactieve proteïne waarde; (4) de ziekteactiviteit volgens patiënt, gemeten met een VAS; en (5) een VAS pijn. De waarde van deze 5 elementen wordt bij elkaar opgeteld en vormt zo de DAPSA score. Bij een $DAS < 1.6$ en $DAPSA \leq 4$ spreken we van remissie, terwijl een $DAS \geq 2.4$ en $DAPSA > 14$ een actieve ziekte weergeeft.

Patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten (PROMs):

- Zelf-gerapporteerde ziekteactiviteit, wat wordt gemeten met de Routine Assessment of Patient Index Data 3 (RAPID3) vragenlijst. De RAPID3-score is een getal tussen de 0 en de 10. Bij een RAPID3-score < 1.1 spreken we van remissie, terwijl een RAPID3-score ≥ 2 een actieve ziekte weergeeft.
- Ochtendstijfheid (ernst en duur), wat wordt gemeten met een 10-punts Likertschaal.
- Algemene gezondheid, wat wordt gemeten met een visueel analoge schaal (VAS, 0 - 100 mm). Hoe hoger de VAS, hoe slechter de algemene gezondheid.
- Vermoeidheid, wat wordt gemeten met de Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F). De FACIT-F bestaat uit 13 vragen en elke vraag bestaat uit een 5-punts Likertschaal. De totaalscore loopt van 0 - 52, waarbij een hogere score overeenkomt met minder vermoeidheid.
- Vermoeidheid, wat wordt gemeten met een visueel analoge schaal (VAS, 0 - 100 mm). Hoe hoger de VAS, hoe meer vermoeid.
- Pijn, wat wordt gemeten met een visueel analoge schaal (VAS, 0 - 100 mm). Hoe

hoger de VAS, hoe meer pijn.

- Pijnervaring, wat wordt gemeten met de Generalized Pain Questionnaire

(GPQ). De GPQ bestaat uit 7 vragen en differentieert tussen pijn veroorzaakt door hypersensitisatie van het centraal zenuwstelsel en pijn door lokale nociceptie of inflammatie.

- Slaapkwaliteit, wat wordt gemeten met de sleep scale from the medical

outcomes study (MOS-ss). De MOS-ss bevat 12 vragen en meet 6 dimensies van slaap, inclusief initiatie, onderhoud (bijv. In slaap blijven), hoeveelheid, toereikendheid, somnolentie (bijvoorbeeld slaperigheid) en ademhalingsstoornissen (bijv. kortademigheid, snurken). Er is ook een slaap probleem index beschikbaar, waarin diverse vragen uit elk van de 6 dimensies worden gecombineerd.

- Slaapkwaliteit, wat wordt gemeten met de actigraaf (een speciale horloge).

Het speciale horloge, Condor ActTrust, registreert beweging in 3 vlakken.

Naast beweging meet de ActTrust ook de omgevingslicht en huidtemperatuur.

Dankzij de actigraaf kunnen we objectief de slaapkwaliteit meten. De actigraaf slaat gedurende 2 weken al deze gegevens op in zijn geheugen, waarna het wordt geëxtraheerd, gevisualiseerd en geëxporteerd met de Act Studio-software (Condor Instruments, São Paulo, Brazilië).

- Dagelijks functioneren, wat wordt gemeten met de Health Assessment

Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) vragenlijst. De HAQ-score loopt van 0 - 3, waarbij een hogere waarde een hogere mate van invaliditeit aangeeft.

- Kwaliteit van leven, wat wordt gemeten met de Nederlandse EuroQol met 5

levels (EQ-5D-5L) vragenlijst. Een hoge score komt overeen met een betere

gezondheidstoestand.

- Productiviteit, wat wordt gemeten met de work productivity and activity impairment (WPAI) vragenlijst. De WPAI bevat zowel vragen over absenteïsme als presenteïsme. De WPAI-score komt overeen met de procentuele afname in werkproductiviteit.

- Compliantie, wat wordt gemeten met de Medication Adherence Report Scale (MARS-5) vragenlijst. De MARS-5-vragenlijst omvat vijf vragen over therapietrouw en meet hoe vaak verschillende redenen om geneesmiddelen niet (goed) te nemen vóórkomen. Bij een MARS-5 score ≥ 21 is patiënt therapietrouw. We zullen ook een vraag toevoegen over het naleven van het tijdstip van inname met dezelfde 5-punts Likertschaal als de MARS-5.

Translationele uitkomstmaten:

- Om te onderzoeken of de expressie van klokgenen in de loop van de tijd verandert en/of deze veranderingen correleren met de behandelrespons zal op specifieke meetmomenten extra bloed (plasma, serum en volbloed) worden afgenomen, waarna het wordt bewaard op -80°C . Volbloed wordt verzameld met behulp van Paxgene Blood RNA Tubes, Qiagen (Paxgene-buizen). Totaal RNA zal worden geïsoleerd en transcriptomische analyse zal worden uitgevoerd met behulp van RNAseq. om de expressie van de klokgenen te analyseren. Daarnaast zullen ontstekingsmarkers worden gemeten met behulp van het Olink inflammation panel (92 eiwitten) in plasma en/of serum. Bovendien zal multicolor flowcytometrie worden gebruikt voor immunofenotypering op geïsoleerde PBMCs. Voor alle drie de benaderingen (klokgenexpressie, biomarkers en immuuncelfenotypering) zal de

nadruk liggen op het vergelijken van responders en non-responders op tofacitinib XR inname in de ochtend en avond en reumatoïde artritis en artritis psoriatica patienten.

- Om te onderzoeken of behandeling met tofacitinib XR leidt tot *normalisatie* van de samenstelling van het microbioom zal op baseline, na 3 en 6 maanden ontlasting worden verzameld. Deelnemers worden geïnstrueerd om hun ontlasting, bij voorkeur 24 uur voor het eerstvolgende bezoek, te verzamelen in een buisje met geïntegreerd wattenstaafje en vervolgens in de eigen koelkast te bewaren. Monsters worden door de deelnemers meegenomen op het moment van het bezoek. Drie dagen voor het meetmoment houden patiënten tevens een dieetdagboek bij. Na aankomst in het laboratorium worden de monsters op -80°C bewaard. Bacterieel DNA zal worden geëxtraheerd uit de ontlastingsamples en sequencing zal worden gedaan op een Illumina MiSeq-platform met behulp van een MiSeq Reagent Kit v3 (600 cycli). De samenstelling van het microbioom zal worden bepaald aan de hand van een 16S rRNA-gebaseerde taxonomische profilerings analyse.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Onze biologische klok regelt ons slaap- en waakritme, dat tegelijkertijd aan diverse fysiologische processen is verbonden. Een verstoring van dit ritme kan het afweersysteem ontregelen. Zo hebben bijvoorbeeld werknemers in ploegendienst een verhoogde kans op het ontwikkelen van reumatoïde artritis (RA). Ook symptomen, waaronder pijn en ochtendstijfheid, vertonen bij patiënten met een inflammatoire artritis een specifiek patroon. Bij het geven van onze medicatie houden we hier echter geen rekening mee. Dit wordt ook wel chronotherapie genoemd.

Perry et al. heeft reeds aangetoond dat de spiegels van pro-inflammatoire

cytokines, o.a. tumor necrosis factor en interleukine-6, 's nachts hoger zijn in vergelijking met gezonde controles, wat ook correleert met de ernst van de ochtendstijfheid. Deze verandering wordt veroorzaakt door een dyssynchronisatie van de biologische klok, wat ook terug te vinden is in een veranderde expressie van klokgenen. Bovendien kan deze dyssynchronisatie leiden tot een verandering in de samenstelling van het microbioom, maar het geldt ook vice versa. Kaneshiro et al hebben onlangs aangetoond dat bDMARDs de expressie van klokgenen op een positieve manier beïnvloeden, wat mogelijk tot een *normalisatie* van de samenstelling van het microbioom kan leiden. Beiden kunnen een verlichting van klachten teweeg brengen.

Voorgaande beredenering maakt het aannemelijk dat het tijdstip van inname de effectiviteit van een geneesmiddel kan beïnvloeden. Studies naar chronotherapie in inflammatoire artritis zijn op 1 hand te tellen. In het verleden is chronotherapie met NSAIDs, glucocorticoïden en methotrexaat onderzocht, wat een gunstig effect liet zien op met name de ziekteactiviteit, ochtendstijfheid en functioneren. Verder kon bij sommige patiënten de dosis worden verlaagd, zonder dat de ziekte opvlamde. Voor zover wij weten zijn er geen studies naar chronotherapie met b- en/of tsDMARDs gedaan bij patiënten met een inflammatoire artritis. Er is echter wel 1 studie in muizen, die aantoonde dat chronotherapie met baricitinib, een JAK remmer, leidt tot een betere effectiviteit.

Ten slotte willen we benadrukken dat de meeste studies in inflammatoire artritis omtrent de biologische klok en chronotherapie gedaan zijn in reumatoïde artritis en niet artritis psoriatica.

Om deze reden willen we in deze studie de effectiviteit van tofacitinib XR inname in de ochtend met de avond, oftewel chronotherapie, vergelijken in patiënten met reumatoïde artritis en artritis psoriatica vanuit een klinisch, patiënten alsmede een translationeel perspectief.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-517865-17-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Onze biologische klok regelt ons slaap- en waakritme, die tegelijkertijd aan diverse fysiologische processen is verbonden. Symptomen van inflammatoire artritis patiënten, o.a. pijn en ochtendstijfheid, lopen synchroon aan deze biologische klok. Wij veronderstellen dat de tijd waarop de medicatie wordt ingenomen, ook wel chronotherapie genoemd, van belang is en de effectiviteit van tofacitinib XR kan beïnvloeden. Het doel van dit gerandomiseerd onderzoek is dan ook:

1. Het vergelijken van de effectiviteit van tofacitinib XR inname in de avond met inname in de ochtend, bij actieve reumatoïde artritis of artritis psoriatica patiënten, door te kijken naar het verschil in de zelfgerapporteerde ziekteactiviteit, gemeten met de Routine Assessment of Patient Index Data 3

(RAPID-3).

2. Het vergelijken van de slaapkwaliteit en ochtendstijfheid tussen ochtend- en avonddosering tofacitinib XR.
3. Het bestuderen van verschillen in pijn, vermoeidheid, functionaliteit, kwaliteit van leven en productiviteit tussen beide toedieningstijden.
4. Onderzoeken of de expressie van klokgenen in de loop van de tijd verandert en/of deze veranderingen correleren met de behandelrespons.
5. Onderzoeken of behandeling met tofacitinib XR leidt tot *normalisatie* van de microbiota.
6. Onderzoeken of bovengenoemde effecten verschillen tussen patiënten met reumatoïde artritis en artritis psoriatica en/of verslechteren of verbeteren na het wisselen van inname tijdstip.

Onderzoeksopzet

De Chronotherapie in Inflammatoire Artritis (ChronIA) trial is een open-label, gerandomiseerd onderzoek, dat in het ErasmusMC en IJsselland ziekenhuis zal worden uitgevoerd. Actieve reumatoïde artritis of artritis psoriatica patiënten kunnen meedoen aan het onderzoek. Nadat toestemming is verkregen, zal de patiënt worden gerandomiseerd. Randomisatie wordt gedaan door een onafhankelijk callcenter en vindt plaats volgens de minimalisatie methode, waarbij wordt gestratificeerd voor diagnose. Gecertificeerde onderzoeksverpleegkundigen zullen de patiënten onderzoeken en de ziekte-activiteit, DAS of DAPSA afhankelijk van diagnose, berekenen.

Patiënten worden dus door middel van loting verdeeld in tofacitinib XR inname in de ochtend en avond. Na 3 maanden switchen patiënten van inname tijd, dus de patiënten die de tofacitinib XR eerst in de ochtend in namen, zullen dit na 3 maanden in de avond innemen en vice versa. Patiënten zullen worden geïnstrueerd om de tofacitinib XR tussen 08:00 - 09:00 en 22:00 - 23:00 uur in te nemen.

Gelijktijdige behandeling met csDMARD(s) en prednison (of equivalenten) in een dosis $\leq 7,5$ mg is toegestaan. Deelnemers moeten deze medicatie ≥ 8 weken vooraf aan randomisatie gebruiken en de dosis mag niet worden aangepast gedurende de duur van de trial. Dit geldt ook voor het tijdstip van inname.

De medicijnen, inclusief tofacitinib XR, in deze studie behoren tot de in Nederland meest gebruikte anti-reumatische middelen. Ze worden dan ook allen volgens het geldende voorschrift in reumatoïde artritis en artritis psoriatica voorgeschreven. Het enige verschil is dat de tijd van inname varieert. Desalniettemin hebben patiënten bij het gebruik van medicijnen een risico op bijwerkingen, wat ons inziens, gezien voorgaande beredenering, niet zal afwijken van de dagelijkse praktijk. Patiënten zullen zoals altijd nauwlettend in de gaten worden gehouden, volgens de huidige Nederlandse richtlijnen, om zodoende bijwerkingen tijdig op te sporen. Bijwerkingen worden beoordeeld door de behandelend reumatoloog en hij/zij kan afhankelijk van de ernst van de bijwerkingen het geneesmiddel stoppen.

Patiënten worden bij randomisatie en na 1,3 en 6 maanden gezien door een onderzoeksverpleegkundige en hun behandelend reumatoloog. Een bezoek aan de reumaconsulent duurt maximaal 30 minuten. Naast de bezoekmomenten vullen patiënten ook online vragenlijsten in. In het ErasmusMC wordt dit ook al gedaan in de dagelijkse praktijk, waardoor het geen extra inspanning is. Het invullen van deze vragenlijsten duurt maximaal 20 minuten en varieert per meetmoment. Tevens wordt op alle meetmomenten extra bloed en ontlasting (alleen niet na 1 maand) voor het onderzoek afgenomen. De bloedafnames zullen zoveel mogelijk aan de reguliere polikliniekbezoeken worden gekoppeld, maar het kan hiervan afwijken. Als laatste zullen de patiënten tweemaal gedurende 2 weken een actigraaf, een speciaal horloge, dragen die zij wel in het ziekenhuis moeten ophalen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Zie onderzoeksopzet

Inschatting van belasting en risico

We hopen aan te kunnen tonen dat chronotherapie van toegevoegde waarde is en dat dit vaker in de dagelijkse praktijk toegepast gaat worden. Daarnaast kan het er mogelijk voor zorgen dat bekende problemen zoals ochtendstijfheid en vermoeidheid, die vaak aanhouden nadat lage ziekteactiviteit is bereikt, minder op de voorgrond komen te staan.

De medicijnen, inclusief Tofacitinib XR, in deze studie worden allen volgens het geldende voorschrift in reumatoïde artritis en artritis psoriatica voorgeschreven. Bovendien komt ons medicatieprotocol overeen met de huidige (internationale) behandelrichtlijnen. Desalniettemin hebben patiënten bij het gebruik van medicijnen een risico op bijwerkingen, wat ons inziens, en gezien voorgaande beredenering, niet zal afwijken van de dagelijkse praktijk. Patiënten zullen zoals altijd nauwlettend in de gaten worden gehouden, volgens de huidige Nederlandse richtlijnen, om bijwerkingen tijdig op te sporen.

Alhoewel wij geen andere risico's zien, zijn er wel nadelen verbonden aan dit onderzoek. Deelname kost namelijk extra tijd. Zo worden patiënten beoordeeld door een onderzoeksverpleegkundige, waarbij wij zullen proberen deze bezoeken zoveel mogelijk op dezelfde dag in te plannen als het reguliere polikliniekbezoek. Een bezoek aan de reumaconsulent duurt maximaal 30 minuten. Naast de bezoekmomenten vullen patiënten ook online vragenlijsten in. In het ErasmusMC wordt dit ook al gedaan in de dagelijkse praktijk, waardoor het geen extra inspanning is. Het invullen van deze vragenlijsten duurt maximaal 20 minuten en varieert per meetmoment. Tevens wordt op alle meetmomenten extra bloed en ontlasting (alleen niet na 1 maand) voor het onderzoek afgenomen. De bloedafnames zullen zoveel mogelijk aan de reguliere polikliniekbezoeken worden gekoppeld, maar het kan hiervan afwijken. Als laatste zullen de patiënten

tweemaal gedurende 2 weken een actigraaf, een speciale horloge, dragen die zij wel in het ziekenhuis moeten ophalen. Naar onze mening weegt de opgedane kennis op tegen de studielast (bezoek aan onderzoeksverpleegkundige, invullen voor online vragenlijsten, het dragen van de actigraaf, extra studiebloed en het inleveren van ontlasting).

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr.Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr.Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
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)

- Reumatoïde artritis of artritis psoriatica volgens respectievelijk de 2010 classificatie criteria danwel de CASPAR criteria
- Actieve ziekte, gedefinieerd als DAS>2.4 of DAPSA>14
- Leeftijd ≥ 18 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Huidige of eerder behandeling met tsDMARDs
- Prednison (of equivalenten) in een dosering $>7.5\text{mg}$
- Werkt in ploegendiensten
- (Relatieve) contra-indicatie(s) voor de studiemedicatie:
 - Aangetoonde infectieuze of maligne aandoening(en) verworven binnen 3 maanden voorafgaand aan screening en vastgesteld door een gecertificeerd clinicus.
 - Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.
 - Vrouwen bij wie conceptie mogelijk is of mannen wiens partner fysiologisch in staat is zwanger te worden, die niet de garantie kunnen geven dat zij of hun partner een effectief anticonceptiemiddel gebruikt gedurende het onderzoek en de 3 maanden na het beëindigen van het onderzoek, zoals ook gebeurd in de dagelijkse praktijk.
 - Een medische voorgeschiedenis van klinisch significante leverziekte of leverschade aangeduid door abnormale leverfunctie bepalingen, zoals ASAT, ALAT, AF of serum bilirubine. De onderzoeker hoort hierbij de volgende criteria in acht te nemen: Elke individuele parameter mag niet 2x de upper limit of normal (ULN) overstijgen. Een individuele parameter die tot en met 2xULN bedraagt moet z.s.m. opnieuw worden bepaald en in elk geval alvorens de patiënt wordt geïnccludeerd/gerandomiseerd, ter voorkoming van fouten in het lab.
 - Een medische voorgeschiedenis van renaal trauma, glomerulonefritis of proefpersonen met 1 nier of hen die een glomerulaire filtratie snelheid (GFR) hebben van $< 30\text{ ml/min}$.
 - Overige onderliggende metabolische, hematologische, renale, hepatische, pulmonale, neurologische, endocriene, cardiale, infectieuze of gastro-intestinale aandoeningen die volgens de onderzoeker het immuunsysteem compromitteren en/of voor de patiënt een onacceptabel risico vormen voor immunomodulerende therapie.
 - Gebruik van krachtige CYP3A4 remmers (bv. ketoconazol, fluconazol, tacrolimus en ciclosporine)
- Slechte beheersing van de Nederlandse taal.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	28-06-2022
Aantal proefpersonen:	84
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xeljanx XR
Generieke naam:	Tofacitinib met gereguleerde afgifte
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	02-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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
CTIS	CTIS2024-517865-17-00
CTIS	CTIS2024-517865-17-01
EudraCT	EUCTR2021-004131-84-NL
CCMO	NL78735.078.21