

Een nationaal gerandomiseerde dubbel-blind placebo-gecontroleerde multicenter trial van LT4/LT3 combinatietherapie in patiënten met auto-immuun hypothyreoïdie: de T3-4-Hypo trial.

Gepubliceerd: 29-04-2021 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513883-24-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doel:Onderzoek naar de effecten van LT4 / LT3-combinatietherapie in vergelijking met LT4-monotherapie op vermoeidheid...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Schildklierandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54941

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

T3-4-Hypo studie.

Aandoening

- Schildklierandoeningen

Synoniemen aandoening

hypothyreoïdie; traagwerkende schildklier

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: ZonMw Projectnummer: 848043003, Ace Pharmaceuticals B.V. Zeewolde

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hypothyreoïdie, Kwaliteit van Leven, Persisterende klachten, Triiodothyronine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is:

Gemiddelde verandering van baseline tot 52 weken in de ThyPRO vermoeidheid subschaalscore.

Indien wordt bevestigd dat LT4 / LT3-combinatietherapie vermoeidheid vermindert in vergelijking met LT4-monotherapie, zal tegelijkertijd onderzocht worden of de effectgroottes hoger zijn bij patiënten met genetische variatie in het type 2 deiodase (DIO2-rs225014) en of de effectgroottes groter zijn bij patiënten met genetische variatie in de monocarboxylaats transporter 10 (MCT10-rs17606253), waarbij controle over de type 1-fout (van 5% tweezijdig) over deze drie hoofdvragen wordt zeker gesteld.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten:

1. Gemiddelde verandering van baseline tot 52 weken in de ThyPRO-39 composite scale scores.
2. Verbetering van baseline tot 52 weken in de ThyPRO vermoeidheid

subschaalscore $\geq$ minimaal belangrijk verschil (= 14,3).

3. Gemiddelde verandering van baseline tot 52 weken in de ThyPRO vermoeidheid

subschaalscore bij deelnemers met een baseline-score > 57 (=

populatiegemiddelde, niet-gepubliceerde resultaten; persoonlijke communicatie

met dr. T Watt, ontwikkelaar van de ThyPRO-vragenlijst).

4. Gemiddelde verandering van baseline tot 52 weken in de ThyPRO vermoeidheid

subschaalscore bij deelnemers met een TSH binnen de normaalwaarden na 52 weken.

5. Determinanten van de effecten van LT4 / LT3-combinatietherapie op

vermoeidheid.

6. De (determinanten van de) effecten van LT4 / LT3 combinatietherapie

vergeleken met LT4-monotherapie op andere schildklier gerelateerde klachten en

kwaliteit van leven.

7. De (determinanten van de) effecten van LT4 / LT3-combinatietherapie

vergeleken met LT4-monotherapie op cardiovasculaire, metabole en bot eindpunten.

8. De (determinanten van de) effecten van LT4 / LT3 combinatietherapie

vergeleken met LT4-monotherapie op neurocognitieve functies.

9. Economische evaluatie inclusief kosteneffectiviteitsanalyse waarbij LT4 /

LT3-combinatietherapie en LT4-monotherapie worden vergeleken.

10. Aantal ongewenste voorvallen, waarbij LT4/LT3 combinatietherapie met

LT4-monotherapie worden vergeleken.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een te traag werkende schildklier leidend tot een tekort aan schildklierhormonen (hypothyreoïdie) komt vaak (tot 10%) voor in de algemene bevolking. De schildklier produceert het niet-actieve hormoon T4, en in mindere mate het actieve hormoon T3. Aanvullende productie van T3 vanuit T4 vindt plaats in de weefsels. Omdat schildklierhormoon van groot belang is voor het goed functioneren van bijna alle organen/weefsels in het hele lichaam, geeft hypothyreoïdie veel klachten, zoals traagheid, moeheid, kouwelijkheid en concentratiestoornissen. De standaardbehandeling van hypothyreoïdie is levothyroxine (LT4), wat enkel T4 bevat. Bij de meeste patiënten met hypothyreoïdie is LT4 een adequate behandeling waarmee de klachten verdwijnen en de bloedwaarden normaliseren. Echter, bij zo'n 10-15 % zijn er blijvende invaliderende klachten (o.a. vermoeidheid en concentratiestoornissen) ondanks het feit dat de bloedwaarden bij deze patiënten normaal zijn. Veel patiënten gaan hierdoor slechter functioneren met als gevolg meer ziekteverzuim of verlies van arbeid. Helaas is er nog geen oplossing voor dit probleem. Een verklaring voor de bovengenoemde blijvende invaliderende klachten kan zijn dat therapie met alleen LT4 niet de normale situatie nabootst. Een optie is daarom om naast LT4 ook met LT3 te behandelen (LT4/LT3 combinatietherapie). Hoewel hier op dit moment in Nederland duizenden patiënten mee behandeld worden, is onduidelijk of het werkt en welke patiënten er voordeel van hebben.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513883-24-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doel:

Onderzoek naar de effecten van LT4 / LT3-combinatietherapie in vergelijking met LT4-monotherapie op vermoeidheid bij patiënten met auto-immuun hypothyreoïdie en aanhoudende vermoeidheid op LT4-monotherapie, na 1 jaar behandeling.

Indien wordt bevestigd dat LT4 / LT3-combinatietherapie vermoeidheid vermindert in vergelijking met LT4-monotherapie, zal tevens gelijktijdig onderzocht worden of de effectgroottes hoger zijn bij patiënten met genetische variatie in het type 2 deiodase (DIO2-rs225014) en de effectgroottes hoger zijn bij patiënten met genetische variatie in de monocarboxylaats transporter 10 (MCT10-rs17606253).

Secundaire doelstellingen:

1. Onderzoek naar andere determinanten van effecten van LT4 / LT3-combinatietherapie in vergelijking met LT4-monotherapie op vermoeidheid
2. Onderzoek naar de (determinanten van de) effecten van LT4 / LT3 combinatietherapie in vergelijking met LT4 monotherapie op andere schildkliergerelateerde klachten en kwaliteit van leven.
3. Exploreren van de (determinanten van de) effecten van LT4 / LT3-combinatietherapie in vergelijking met LT4-monotherapie op cardiovasculaire, metabole en bot eindpunten.
4. Exploreren van de (determinanten van de) effecten van LT4 / LT3

combinatietherapie in vergelijking met LT4-monotherapie op de neurocognitieve functie.

5. Uitvoeren van een economische evaluatie inclusief

kosteneffectiviteitsanalyse waarbij LT4 / LT3 combinatietherapie en LT4 monotherapie worden vergeleken.

6. Het aantal bijwerkingen tijdens LT4 / LT3-combinatietherapie vergelijken met LT4-monotherapie.

Onderzoeksopzet

Het betreft een nationaal multicenter dubbelblind gerandomiseerde placebo gecontroleerde studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De studie start met een run-in periode waarin alle proefpersonen overgezet zullen worden op een generiek LT4 om zo heterogeniteit en bias in de RCT te voorkomen. De run-in periode stopt indien het TSH weer normaal is en er sprake is van persisterende vermoeidheid. De RCT start 2 maanden nadien om eerst een mentale "steady state" te bereiken. Gedurende de run-in zijn twee dosis aanpassingen mogelijk, waardoor de totale duur van de run-in periode kan variëren van 4-8 maanden. Bij aanvang van de run-in wordt een ECG gemaakt. In de RCT wordt LT3/LT4 combinatietherapie gegeven in een 1:16 ratio, wat overeen komt met de fysiologische ratio van T3 en T4. De patiënten in de LT4/placebo arm zullen, i.v.m. het dubbelblinde karakter van de studie, naast de standaardbehandeling met LT4 een placebo ontvangen. Tijdens de RCT wordt er: -6x een lichamelijk onderzoek gedaan (pols/bloeddruk, gewicht, taille omtrek), -Bij elke visite een TSH gemeten en bij de start en het einde van de RCT wordt extra bloed afgenomen (genetische en stofwisselingsmarkers, botmarkers, biobank). -Bij aanvang en aan het einde van de RCT wordt een ECG gemaakt -6x vragenlijsten (ThyPRO extended version, EQ-5D-5L, iPCQ en de iMCQ) ingevuld door de patiënt. - In subgroepen zullen bij start en einde van de RCT DXA scans en neurocognitieve testen worden gedaan.

Inschatting van belasting en risico

De proefpersonen moeten ten behoeve van het onderzoek in 1,5 jaar 9-11 keer (afhankelijk van de benodigde dosisaanpassingen gedurende de run-in periode) op controle komen, waarbij deze groep normalitair 4-6 keer per jaar bij hun arts voor controle komen. Indien de proefpersoon naar een trialcentrum verwezen is, kan het voorkomen dat een bezoek meer reistijd kost. De proefpersonen kunnen geconfronteerd worden met hun ziekte bij het invullen van de vragenlijsten/neurocognitieve testen. (Bij een subgroep van 200 patiënten wordt zowel aan de start van het dubbelblinde deel van het onderzoek als aan het einde van het onderzoek een neurocognitieve test verricht). De bloedafnames kunnen pijn doen of een bloeditstorting geven. Bij een subgroep van 200 patiënten wordt zowel aan de start van het dubbelblinde deel van het onderzoek als aan het einde van het onderzoek een DEXA scan verricht. Dat is een scan met

een zeer geringe röntgenbelasting, waarvoor de patiënt 10-15 minuten stil moet liggen. In een subgroep zullen neurocognitieve testen worden afgenomen op baseline en aan het einde van het dubbelblinde deel, wat 1 uur per keer zal duren. LT3 is een medicijn dat is goedgekeurd door het CBG. LT3 geeft beperkt bijwerkingen en de bijwerkingen die optreden zijn meestal een uiting van te hoge dosering en reversibel na dosisaanpassing.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015GC
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015GC
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)

Overte of subklinische primaire hypothyreoïdie patiënten van 18 jaar of ouder

LT4 monotherapie gedurende tenminste 6 maanden

LT4 monotherapie dosis van 75-225 microg, met een minimale dosering van 1,2 microg / kg.

Minimaal gedurende de laatste 3 maanden genormaliseerde TSH waarden

Ernstige vermoeidheid met een grote negatieve impact op het dagelijks leven gedurende minimaal 6 maanden, met of zonder andere persisterende klachten. Dit is gebaseerd op de eigen ervaring van de patiënt, zonder oordeel van de behandelend arts.

Voldoende beheersing van de NL taal (in woord en geschrift)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Congenitale hypothyreoïdie, hypothyreoïdie na (sub)acute thyroiditis, secundaire (centrale) hypothyreoïdie

Schildklieroperatie, radioactief jodium behandeling of radiotherapie van het hoofd en/of de hals

Gebruik van schildklier interfererende medicatie (huidig/eerder gebruik van amiodaron, lithium, immunotherapie, tyrosinekinaseremmers of, interferon en huidig gebruik van oraal of IV corticosteroiden of dopamine)

Huidige psychiatrische aandoening behandeld bij een *2de lijns GGZ instelling*

Klinische diagnose dementie

Zwangerschap, zwangerschapswens (< 24 maanden), borstvoeding

Niet-gesteriliseerde vrouwen van vruchtbare leeftijd die geen adequate anticonceptie gebruiken. Adequate anticonceptie wordt gedefinieerd als: anticonceptiepil, -pleister, -ring, -staafje, prikpil, pessarium, spiraal en condoom

Functioneel of structureel afwijkend hart (bijv. cardiomyopathie of klepdefecten)

Recent acuut coronair syndroom of onstabiele angina pectoris (< 4 weken)

Huidig of in het verleden boezemfibrilleren

Actuele hartgeleidingsstoornis op ECG (verlengde QRS > 100 ms; of verlengde QTc: vrouwen > 460 msec / mannen > 450 msec)

Frequente ventriculaire extrasystole (= doublet, trigeminy, bigeminie of (non-sustained) ventrikel-tachycardie) in het verleden of op huidig ECG

Andere voor de hand liggende medische verklaringen voor vermoeidheid (b.v. eindstadium nierfalen, bloedarmoede, COPD Gold IV, maligniteit, enz.)

Andere voor de hand liggende grote life event verklaringen voor vermoeidheid (b.v. rouw, verlies van baan)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	19-10-2022
Aantal proefpersonen:	600
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cytomel
Generieke naam:	Liothyronine - Triiodothyronine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Levothyroxine
Generieke naam:	Levothyroxine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2021
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	21-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2024
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

ID: 22866

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
CTIS	CTIS2024-513883-24-00
EudraCT	EUCTR2020-003214-12-NL
CCMO	NL74281.078.21
Ander register	NL9314 (Nederlands Trial Register)