

Profileren van lipidenveranderingen in patiënten met actieve colitis ulcerosa behandelend met tofacitinib of infliximab

Gepubliceerd: 09-01-2019 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Het observeren van de veranderingen in door tofacitinib- en infliximab-geïnduceerde plasma lipiden- en lipoproteïnenwaarden en inzicht verkrijgen in het onderliggende mechanisme in relatie tot inflammatoire status in patiënten met colitis ulcerosa.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55536

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LIPID studie

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen
- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

colitis ulcerosa, inflammatoire darmziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Pfizer

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Colitis, Infliximab, Lipiden, Tofacitinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veranderingen in HDL-cholesterol en LDL-cholesterol na tofacitinib of infliximab inductietherapie.

Secundaire uitkomstmaten

- Veranderingen in totaal cholesterol, triglyceriden, Apo-A1, Apo-B en Lp(a) na tofacitinib of infliximab inductietherapie
- Veranderingen in totaal cholesterol, HDL-C, LDL-C, triglyceriden, Apo-A1, Apo-B en Lp(a) na tofacitinib of infliximab onderhoud therapie
- Correlatie tussen veranderingen in lipiden en inflammatoire status (CRP, FCP, SCCAI en Mayo endoscopische subscore)
- Effectiviteit van tofacitinib en infliximab behandeling met oog voor klinische, biochemische en endoscopische respons
- Verschil tussen groepen in veranderingen in lipidenprofiel na tofacitinib en infliximab behandeling
- Veiligheid van tofacitinib en infliximab gemeten middels bijwerkingen

Exploratief:

- Shifts in densiteit van lipoproteinen en de subfracties, met mogelijke veranderingen in compositie en functie tot gevolg
- Invloed van therapie op HDL2 en HDL3-compositie en -functie
- Effect van behandeling op cholesterol homeostase waaronder

cholesterolabsorptie, cholesterol synthese, galzuursynthese en de formatie en rol van oxysterol

- De mechanismen die ten grondslag liggen aan veranderingen in lipoproteïnen tijdens behandeling, met focus op cholesterolmetabolisme, inflammatie, insulineresistentie en galzuren

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Recentelijk werd tofacitinib, een jakstat-inhibitor, geregistreerd voor de behandeling van matig tot ernstige colitis ulcerosa. In het tofacitinib ontwikkelingsprogramma, de OCTAVE trial, werden milde verhogingen in serum lipiden levels geobserveerd in een proportie van de patiënten die tofacitinib ontvingen, zonder andere bijwerkingen. Milde veranderingen in serum lipiden levels zijn ook geobserveerd bij patiënten met inflammatoire darmziekten die behandeld worden met infliximab. Hoewel een toename in totaal cholesterol en LDL-cholesterol niet gewenst is, kan een stijging in HDL-cholesterol ten gevolge van behandeling juist voordelig zijn gezien beschermend effect op cardiovasculaire events. Deze bevindingen zijn consistent met de eerder beschreven omgekeerde relatie tussen actieve inflammatie en serum lipiden levels in chronische inflammatoire ziekten zoals reumatoïde artritis en artritis psoriatica. Het mechanisme waarbij het inflammatoire proces kan leiden tot deze veranderingen in lipiden is nog niet volledig opgehelderd.

Doel van het onderzoek

Het observeren van de veranderingen in door tofacitinib- en infliximab-geïnduceerde plasma lipiden- en lipoproteïnenwaarden en inzicht verkrijgen in het onderliggende mechanisme in relatie tot inflammatoire status in patiënten met colitis ulcerosa.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, prospectieve, observationeel, open label mechanism of action studie. Patiënten met actieve colitis ulcerosa starten behandeling met tofacitinib tabletten (inductie 2d 10mg, onderhoud 2d 5mg of 10mg) of infliximab infusies (5mg/kg, inductie weken 0-2-6 en onderhoud iedere 8 weken) gedurende een follow-up periode van 52 weken.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten die deelnemen aan deze studie zullen naar hun routine controles op de polikliniek Maag-, Darm- en Leverziekten komen, volgens protocol van het toebedeelde medicijn. Een extra tijdstip is toegevoegd, namelijk in de inductiefase, tussen week 4 en 6, aangezien de OCTAVE trial interessante stijgingen in lipidenprofiel liet zien in deze tijdsperiode. Als aanvullende belasting, zal hen gevraagd worden een extra buisje bloed te prikken tijdens deze controles. Thuis zullen zij ontlasting thuistesten uitvoeren en inleveren. Telefonisch worden vragenlijsten afgenomen. In de OCTAVE interventiestudie kwamen toename in cholesterolwaarden voor, echter grote cardiovasculaire events infrequent en enkel bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren. Deze resultaten zijn vergelijkbaar met die gerapporteerd voor reumatoïde artritis in een grote studie met langere follow-up bij tofacitinibgebruik en ook bij gebruik van andere medicijnen voor colitis ulcerosa. Voordelen van de voorgestelde therapieën, tofacitinib en infliximab, zijn de afname van ziekteactiviteit van de darm. De studie heeft directe impact op de management van patiënten met colitis ulcerosa door inzage te krijgen in veranderingen in lipidenprofielen voor, tijdens en na behandeling met beide middelen als factor van invloed op het cardiovasculair risicoprofiel. Als beide middelen een vergelijkbare effectiviteit op ziekteactiviteit en invloed op lipidenprofiel tonen, kan deze pilotstudie een aanleiding zijn tofacitinib net als infliximab als eerste-lijntherapie na falen op conventionele therapie te beschouwen met het voordeel van orale inname.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015GD
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)

- Leeftijd 18 jaar en ouder
- Diagnose colitis ulcerosa minimaal 3 maanden geleden gesteld
- Matig tot ernstige ziekteactiviteit gedefinieerd als SCCAI score van gelijk of meer dan 5 en fecaal calprotectine van meer dan 250 ug/g
- Refractaire ziekte of intolerantie voor 5-ASA, thiopurines en/of biologicals
- BMI 20-35 kg/m²

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Afwezigheid ondertekend informed consent
- Actieve of huidige infectie
- Huidige behandeling met biologicals (wash-out 8 weken)
- Gelijktijdige behandeling met hooggedoseerd corticosteroiden (behalve lokale behandeling of laaggedoseerd systemische corticosteroiden, nl. prednison <20mg en budesonide <9mg), lipiden regulerende middelen, supplement betrokken bij cholesterolmetabolisme
- Zwangerschap of lactatie
- Chronische ziekten zoals diabetes, hypo- of hyperthyreoidie, leverfalen, nierfalen, hyperlipidemie, hypoalbuminemie, cardiopulmonale ziekte, maligniteit, immuundeficientie, psychiatrische ziekte

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-04-2021
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Inflectra
Generieke naam:	Infliximab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xeljanz
Generieke naam:	Tofacitinib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2019
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2021
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: 23533

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register

EudraCT

CCMO

Ander register

OMON

ID

EUCTR2018-004587-61-NL

NL67752.078.18

TC = 7585

NL-OMON23533