

Stoppen van medicatie bij jarenlang stabiele MS: een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek.

Gepubliceerd: 11-02-2020 Laatst bijgewerkt: 12-04-2024

Deze studie zal onderzoeken of het veilig is om immunomodulerende therapie te staken bij patiënten met multiple sclerose die de afgelopen vijf jaar geen tekenen van inflammatoire ziekteactiviteit hebben vertoond. Primaire onderzoeksvraag:- Kan...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56344

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Stoppen van medicatie bij stabiele MS: een gerandomiseerd onderzoek

Aandoening

- Demyelinisatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

multiple sclerose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Project goed gebruik geneesmiddelen van ZonMW, Stichting MS research

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: multiple sclerose, staken van behandeling, veiligheid, ziektemodulerende therapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het terugkeren van inflammatoire ziekteactiviteit na 2 jaar, gebaseerd op: een klinische schub of radiologische (MRI) afwijkingen passend bij inflammatoire ziekteactiviteit .

Secundaire uitkomstmaten

- progressie van invaliditeit: verandering in EDSS-score, MSFC-scores (timed 25-foot walk tests, 9-hole peg test, symbol digits modalities test).
- individuele MRI-parameters: aantal laesies op T1-gewogen post-contrast MRI, aantal laesies op T2-gewogen MRI, atrofie metingen.
- verandering in kwaliteit van leven: scores van vragenlijsten: MSIS-29, short form health survey, CIS20r, MSSE, treatment satisfaction questionnaire for medication (TSQM), EQ5D-5L, iMCQ, iPCQ.
- verandering in biomarker metingen (neurofilament light).
- OCT en Eyetracker parameters: peri-papillary retinal nerve fiber (RNFL) thickness, macular ganglion cell-layer inner plexiform layer (GCL-IPL) thickness,, oogbewegingsmetingen.
- verandering in digitale biomarkers verzameld via Neurokeys en MS sherpa: 2-minuten looptest, cognitietest, vragenlijst, toetsenbord data.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Multiple sclerose (MS) is een invaliderende aandoening van hersenen en ruggenmerg die meestal jonge mensen tussen de 20 en 40 jaar treft, momenteel zo'n 17.000 patiënten in Nederland. Door opvlammende ontstekingen (*relapses*) ontwikkelen patiënten met MS door de jaren heen neurologische uitvalsverschijnselen die helaas vaak maar gedeeltelijk weer herstellen. Het beloop is erg variabel, ongeveer 50% van de patiënten wordt zonder behandeling hulp- en rolstoelafhankelijk na 10-20 jaar, terwijl 15-20% een vorm heeft waarbij op de lange termijn nauwelijks neurologische verschijnselen zijn. De afgelopen jaren zijn er voor de behandeling van MS meerdere nieuwe medicijnen op de markt gekomen die echter allen wel potentieel ernstige bijwerkingen hebben (zoals bijvoorbeeld bloedstollingsstoornissen, huidafwijkingen bij injecties en zeldzame maar zeer ernstige ontstekingen en infecties van de hersenen). Met de komst van deze nieuwe medicatie is het doel van het behandelen van MS veranderd; we willen de ziekte niet langer alleen remmen, maar daadwerkelijk stil leggen. Door deze bijgestelde doelen wordt medicatie vaak in een vroegere fase gestart en wordt de ziekte op agressievere wijze behandeld. Dit leidt tot betere controle van de ziekte, maar brengt ook een toegenomen blootstelling aan mogelijke (ernstige) bijwerkingen met zich mee, terwijl 15-20% van de patiënten op medicatie ook stabiel zou zijn gebleven zonder medicatie. Als jarenlang geen ziekteactiviteit is vertoond, rijst dan ook regelmatig de vraag bij artsen en patiënten of de behandeling gestopt kan worden. Op deze vraag - hoewel van groot medisch en maatschappelijk belang - ontbreekt echter ieder antwoord, want tot nog toe is hier geen (inter)nationaal onderzoek naar gedaan. Deze studie onderzoekt of we bij patiënten die minimaal 5 jaar geen tekenen van ontsteking hebben vertoond, veilig de behandeling kunnen stoppen.

Doel van het onderzoek

Deze studie zal onderzoeken of het veilig is om immunomodulerende therapie te staken bij patiënten met multiple sclerose die de afgelopen vijf jaar geen tekenen van inflammatoire ziekteactiviteit hebben vertoond.

Primaire onderzoeksvraag:

- Kan eerstelijns immunomodulerende therapie veilig gestaakt worden bij patiënten met stabiele relapsing-onset MS, zonder terugkeer van inflammatoire ziekteactiviteit (klinisch of radiologisch)?

Secundaire onderzoeksvragen:

- Heeft het staken van eerstelijns immunomodulerende therapie effect op progressie van invaliditeit?
- Heeft het staken van eerstelijns immunomodulerende therapie een positief

effect op kwaliteit van leven?

- Wat is het effect van het staken van eerstelijns immunomodulerende therapie op individuele MRI-afwijkingen (aantal laesies, atrofie)
- Is het mogelijk om terugkeer van inflammatoire activiteit te voorspellen met biomarkers (neurofilament light) of patiëntkarakteristieken (zoals ziekteactiviteit voorafgaand aan immunomodulerende therapie)?
- Indien er terugkeer is van inflammatoire ziekteactiviteit na staken van immunomodulerende therapie, leidt het herstarten van therapie dan opnieuw tot NEDA (no evidence of disease activity) en hoe zo ja, lang duurt het voordat NEDA opnieuw bereikt is?
- Indien er terugkeer is van inflammatoire ziekteactiviteit na stake van immunomodulerende therapie, is er dan verschil tussen de verschillende immunomodulerende middelen?
- Is het stoppen van immunomodulerende therapie geassocieerd met OCT en Eyetracker metingen?
- Is het mogelijk om (terugkeer van) ziekteactiviteit te detecteren en eventueel voorspellen met digitale biomarkers verzameld via de apps MS sherpa en Neurokeys?

Onderzoeksopzet

De studie is een multi-center, rater blinded, randomized controlled trial waar meerdere centra binnen Nederland aan zullen deelnemen. Patiënten met MS die in de afgelopen vijf jaar geen tekenen van inflammatoire ziekteactiviteit hebben vertoond onder immunomodulerende therapie, worden geïnccludeerd. Er worden 130 patiënten geïnccludeerd; 65 patiënten die doorgaan met hun medicatie, en 65 patiënten die hun medicatie staken. Middels randomisatie zullen patiënten in één van deze twee groepen worden ingedeeld. Deze twee groepen zullen vervolgens met elkaar worden vergeleken, waarbij gekeken wordt naar het optreden van nieuwe inflammatoire ziekteactiviteit: nieuwe schubs en/of nieuwe tekenen van inflammatie op MRI-hersenen. Patiënten in beide groepen zullen bij de start van het onderzoek, na 3, 6, 12, 18 en 24 maanden beoordeeld worden. Deze beoordeling bestaat uit een klinische beoordeling (EDSS en MSFC-score), radiologische beoordeling (MRI-hersenen), vragenlijsten en serumonderzoek (neurofilament light). Bij patiënten in Amsterdam UMC wordt op baseline, na 3, 12 en 24 maanden tevens oogonderzoek gedaan middels OCT-scan en Eyetracker. Daarnaast worden eventueel twee apps geïnstalleerd op de smartphone van de patiënt, MS sherpa en Neurokeys, waarmee digitale biomarkers worden verzameld. Zowel de uitvoerend onderzoeker van de klinische beoordeling, als de radioloog die de MRI-hersenen beoordeelt, zullen geblindeerd zijn voor de interventie.

Aan het einde van de studie wordt patiënten gevraagd of ze willen deelnemen aan een extensiefase van de studie. Patiënten die gerandomiseerd waren in 'doorgaan met medicatie', wordt de mogelijkheid geboden om alsnog te stoppen met hun medicatie, met dezelfde frequentie als tijdens het tijdens de studie. De overige patiënten worden 1x/jaar gedurende 2 jaar vervolgd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het staken van eerstelijns immunomodulerende therapie.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten in zowel de controlegroep als de interventiegroep zullen aan het begin van de studie, en na 3, 6, 12, 18 en 24 maanden onderzocht worden. Hierbij wordt klinisch onderzoek gedaan middels EDSS en MSFC, wordt een MRI-hersenen met contrast verricht, worden vragenlijsten afgenomen en zal bloedonderzoek worden afgenomen. Daarnaast wordt eventueel OCT/Eyetracker gedaan, alleen bij patiënten in het Amsterdam UMC, en op baseline, na 3, 12 en 24 maanden. Reguliere zorg voor MS-patiënten die immunomodulerende medicatie gebruiken bestaat minimaal uit een jaarlijkse evaluatie, meestal inclusief MRI-hersenen. Patiënten zullen voor dit onderzoek dus vaker naar het ziekenhuis komen en er zal een uitgebreidere evaluatie plaatsvinden dan in de reguliere zorg. Daarnaast worden eventueel twee apps geïnstalleerd op de smartphone van de patiënt (MS sherpa en Neurokeys). Via MS sherpa wordt de patiënt elke 2 weken gevraagd om drie korte tests te verrichten, die in totaal ongeveer 5 minuten per keer duren. Neurokeys vervangt het toetsenbord van de smartphone van de patiënt en verzamelt data op de achtergrond bij normaal gebruik van de smartphone; patiënten hoeven hiervoor geen extra handelingen te verrichten.

Het belangrijkste risico van de interventie is het terugkeren van inflammatoire ziekteactiviteit na staken van immunomodulerende therapie. Om dit te monitoren is een veiligheidsstrategie opgesteld (go-no-go strategie). Er wordt een interim analyse gedaan na 40,70 en 100 inclusies. Hierbij wordt het aantal patiënten met terugkeer van inflammatoire ziekteactiviteit (gedefinieerd als een geobjectiveerde relapse, of 3 of meer laesies op T2-gewogen MRI-opnames, of 2 of meer gadolinium aankleurende laesies op T1-gewogen post-contrast MRI-opnames), geteld in zowel de groep die stopt met medicatie, als de groep die doorgaat met medicatie. Als er in de stop-groep méér patiënten zijn met terugkeer van inflammatoire ziekteactiviteit dan in de doorgaan-groep, en het 95% betrouwbaarheidsinterval van het verschil in proportie patiënten met terugkeer van ziekteactiviteit tussen beide groepen bevat de 0 niet, dan wordt prematuur beëindigen van de studie besproken met de DSMB.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
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)

MS patienten die eerstelijns therapie gebruiken (interferonen, glatirameer acetaat, dimethylfumaraat, teriflunomide) en de afgelopen vijf jaar geen inflammatoire ziekteactiviteit hebben gehad (geen schubs, geen nieuwe T2-laesies en geen contrastaankleurende laesies op MRI). Indien de laatste MRI-scan 10 jaar geleden is verricht of langer geleden, dan worden niet meer dan 3 nieuwe T2-laesies geaccepteerd voor inclusie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Klinische of radiologische inflammatoire ziekteactiviteit in de 5 jaar voorafgaand aan de start van de studie.
- Een switch tussen eerstelijns immunomodulerende medicatie (alleen indien de

switch was vanwege onvoldoende effectiviteit; indien de switch plaats heeft gevonden vanwege persoonlijke voorkeur van de patiënt of vanwege bijwerkingen, is dit geen exclusie criterium).

- Vrouwen die medicatie willen staken vanwege een zwangerschapswens, die zwanger zijn, of verwachten zwanger te worden tijdens de studieperiode.

- Patiënten die eerder interferon-beta gebruikt hebben en positief getest zijn op neutraliserende antilichamen (NABs).

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving tijdelijk gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-07-2020
Aantal proefpersonen:	130
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	digitale biomarkers: smartphone applicaties MS sherpa en Neurokeys
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2023
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	NL71260.029.19