

Onderzoek naar het effect van stoppen van mesalazine als onderhoudsbehandeling bij patiënten met de ziekte van Crohn: de CROWN study

Gepubliceerd: 20-07-2009 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Primaire doelen: 1. Wat is het effect van het stoppen van mesalazine als onderhoudsbehandeling bij patiënten met de ziekte van Crohn in remissie? 2. Kunnen patiënten met speciale kenmerken van de ziekte van Crohn geïdentificeerd worden die baat...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36566

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Stoppen van mesalazine bij patiënten met de ziekte van Crohn

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Ziekte van Crohn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Exacerbatie, Kosten reductie, Mesalazine, Ziekte van Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Aantal patiënten die een exacerbatie zullen doormaken gedurende 18 maanden

follow up, gedefinieerd als:

- CDAI score > 250 of een score tussen 150-250 gedurende 3 weken met een verhoging van 75 punten boven baseline waarde
- Noodzaak om een operatie uit te voeren;
- Noodzaak om andere medicatie voor te schrijven tijdens follow up, zoals bijvoorbeeld het geven van steroïden, infliximab, methotrexaat of azathioprine/ 6-mercaptopurine

2. Kosten effectiviteit zal berekend worden.

Secundaire uitkomstmaten

1. Kwaliteit van leven, wat gemeten zal worden met behulp van gevalideerde vragenlijsten (IBDQ and the SF-36).

2. Compliantie van mesalazine, wat gemeten zal worden door bepaling van concentraties van 5-ASA en het metaboliet n-acetyl-5-ASA in de urine.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Crohn is een chronische darmontsteking welke een uiterst grillig verloop heeft en wordt gekenmerkt door active fases (exacerbatie) en periodes waarin de ziekte rustig is (remissie). Een heel aantal medicijnen (azathioprine, mercaptopurine, methotrexaat, infliximab) is effectief gebleken in de behandeling van de ziekte van Crohn, maar worden op de lange termijn gekenmerkt door ernstige bijwerkingen en toxiciteit. Mesalazine is een medicijn met een relatief gunstig bijwerkingenprofiel en wordt ook voorgeschreven als onderhoudsbehandeling bij de ziekte van Crohn. Mesalazine wordt vaak voorgeschreven onder een merknaam, zoals Asacol, Pentasa of Salofalk. Studies waarin mesalazine met placebo wordt vergeleken, laten tegenstrijdige resultaten zien. Om deze reden wordt in verschillende richtlijnen niet meer geadviseerd mesalazine voor te schrijven. Echter in de dagelijkse praktijk wordt mesalazine nog voorgeschreven aan een heel grote groep patiënten, waarschijnlijk omdat er wel degelijk effect van mesalazine wordt verwacht in een subgroep van patiënten met de ziekte van Crohn, en omdat immunosuppressieve therapie gekenmerkt wordt door ernstige bijwerkingen. Een behandeling met mesalazine kost ongeveer €30 per maand, dus de totale kosten voor de gezondheidszorg zijn aanzienlijk. Als mesalazine alleen nog voorgeschreven zou worden in een subgroep van patiënten met de ziekte van Crohn, waarin de grootste effectiviteit wordt verwacht, zou de kosten/effectiviteit ratio significant verkleinen, wat resulteert in een substantiële daling van de totale kosten.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen:

1. Wat is het effect van het stoppen van mesalazine als onderhoudsbehandeling bij patiënten met de ziekte van Crohn in remissie?
2. Kunnen patiënten met speciale kenmerken van de ziekte van Crohn geïdentificeerd worden die baat hebben bij onderhoudsbehandeling met mesalazine?
3. Is het gebruik van mesalazine kosten-effectief bij (een deel van de) patiënten met de ziekte van Crohn?

Secundaire doelen:

1. Hoe belangrijk is compliantie op het effect van mesalazine?
2. Wat is het effect van het stoppen van mesalazine op de kwaliteit van leven?

Onderzoeksopzet

In totaal zal de studie 18 maanden duren en zal er om de 6 maanden een controle visite plaatsvinden op de polikliniek. Alleen de baseline visite zal een extra

bezoek zijn in het kader van de studie. De polikliniekbezoeken op 6, 12 en 18 maanden zullen gecombineerd worden met de reguliere afspraken bij de behandelend arts. In totaal zal de patiënt dus 4 keer de polikliniek bezoeken.

Indien de patiënt doorgaat met mesalazine als onderhoudsbehandeling zal de patiënt na elk polikliniekbezoek een recept meekrijgen voor 6 maanden behandeling met mesalazine. Mesalazine tabletten of zakjes die niet ingenomen worden, zullen thuis door de patiënt bewaard worden en naar 18 maanden meegenomen worden naar het ziekenhuis.

Voorafgaand aan de baseline en 18 maanden visite zal de patiënt 2 faecesmonsters sparen. Patiënten die doorgaan met mesalazine moeten voorafgaand aan de 6 en 18 maanden visite een 24-uurs urine sparen en dit naar het ziekenhuis brengen. Indien de patiënt hier toestemming voor geeft, zal aan het begin van de studie en na 18 maanden een colonoscopie verricht worden om de ziekteactiviteit van de darm te controleren. Tevens zullen bipten genomen worden en de Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) zal berekend worden.

Tevens zal op baseline 10 ml EDTA bloed worden afgenomen (indien de patiënt hiervoor toestemming geeft).

Tijdens deze studie zal gebruik worden gemaakt van een studie-website. Aan het begin van de studie krijgt de patiënt van de behandelend arts of arts-onderzoeker een inlogcode en een wachtwoord krijgen. Met deze codes kunnen de patiënten inloggen op de website vanaf hun eigen computer. Gedurende 7 dagen voorafgaand aan de polikliniek bezoek moeten de patiënten een dagboekje bijhouden, nodig om de Crohn's Disease Activity Index (CDAI) te berekenen. Dit dagboekje vult patiënt uiteindelijk *online* op de website in. Tevens zal de patiënt op 4 momenten 2 *online* vragenlijsten invullen over kwaliteit van leven. Eén keer per maand moet de patiënt een *online* vragenlijst invullen over het zorggebruik, werk en ziekteverzuim.

In geval van een opvlamming, wordt een extra visite gepland. De patiënt zal gedurende 3 weken een dagboekje invullen, nodig om de CDAI te berekenen. Tevens zal de patiënt 2 faecesmonsters sparen. Patiënten die mesalazine gebruiken zullen opnieuw een 24-uurs urine sparen. Verder moeten de patiënten 2 vragenlijsten invullen over kwaliteit van leven.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen gerandomiseerd worden in twee gelijke groepen. Een groep zal doorgaan met mesalazine als onderhoudsbehandeling, de andere groep zal stoppen met mesalazine. Patiënten die in de mesalazine groep terecht komen, zullen hun reguliere behandeling doorgebruiken. De behandelend arts kan elk merknaam voorschrijven (Asacol®, Pentasa®, Salofalk® of generiek mesalazine). De dosering van Pentasa® en Salofalk® is 1dd 3 gram. De dosering van Asacol® is 1dd 3.2 gram.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten die mesalazine doorgebruiken, hebben een kleine kans op bijwerkingen zoals nierfunctiestoornissen, overgevoeligheidsreacties of afwijkingen van de bloedaanmaak. Patiënten die stoppen met mesalazine hebben kans om opnieuw een opvlamming van de ziekte van Crohn te krijgen.

Indien patiënten hiervoor toestemming geven, zullen ze 2 keer een colonoscopie ondergaan, aan het begin van de studie en na 18 maanden. De risico's ten aanzien van de colonoscopie zijn beperkt. Er bestaat een zeer klein risico op bloedverlies of een perforatie gedurende de procedure of tijdens het nemen van bipten. Patiënten zullen gesedeerd worden via het infuus met midazolam, pethidine of propofol. Als gevolg hiervan kan de ademhaling ondedrukt worden, wat hoogst zelden voorkomt. Na het plaatsen van het infuus kan een hematoom ontstaan.

Alleen als de patiënt hiervoor toestemming geeft, zal aan het begin van de studie 10 ml bloed worden afgenomen middels venapunctie. Na venapunctie kan een hematoom ontstaan.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Postbus 85500
3508 GA Utrecht
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Postbus 85500
3508 GA Utrecht
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)

- 18 jaar of ouder
- Mesalazine onderhoudstherapie > 1 jaar
- Ziekte van Crohn in remissie (definitie: CDAI <150)
- Schriftelijk informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Exacerbatie < 12 maanden voorafgaand aan de inclusie
- Behandeling met prednison, budesonide, infliximab, adalumimab of certoluzimab < 12 maanden voorafgaand aan de inclusie
- Behandeling met methotrexaat, mercaptopurine of azathioprine gestart < 6 maanden voorafgaand aan de inclusie
- Extra-intestinale manifestaties van de ziekte van Crohn, zoals fistels of pyoderma gangrenosum waarvoor inductie-therapie is vereist
- Enterale of parenterale voeding < 6 maanden voorafgaand aan de inclusie
- Behandeling met metronidazol, ciprofloxacin, rectale steroïden of rectale aminosalicylaten < 12 maanden voorafgaand aan de inclusie
- Colorectale resecties zoals dunne darm resecties > 100 cm, totale proctocolectomie, subtotale colectomie, colostoma of ileostoma
- Primaire scleroserende cholangitis (PSC)
- Overgevoeligheid voor Mesalazine
- Aandoeningen waarvoor systemische corticosteroïden voorgeschreven kunnen worden (bv. astma)
- Nierfunctiestoornissen (definitie: kreatinine > 120 µmol/L (man) of >103 µmol/L (vrouw))
- Leverfunctiestoornissen (definitie: 2x bovengrens van normaalwaarde ALAT. Normaalwaardes zijn: (> 45 U/L (man) of >35 U/L (vrouw))
- Dysplasie of maligniteit in het colon

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-12-2009
Aantal proefpersonen:	906
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Asacol
Generieke naam:	Mesalazine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Pentasa
Generieke naam:	Mesalazine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Salofalk
Generieke naam:	Mesalazine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 28798

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2009-011220-62-NL
CCMO	NL29045.041.09
OMON	NL-OMON28798