

Voorkomen van terugvallen na eerste episode van idiopathisch nefrotisch syndroom bij kinderen, door toevoeging van levamisol aan de behandeling met corticosteroiden.

Gepubliceerd: 06-12-2017 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-517467-23-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doel:Onderzoeken van het effect van het toevoegen van Levamisole in vergelijking met placebo vanaf 4 weken tot 6...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55651

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LEARNS

Aandoening

- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

idiopathisch nefrotisch syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ACE Pharmaceuticals BV, Nederlandse Nierstichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: idiopathisch nefrotisch syndroom, kind, levamisol, recidief

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is het optreden van een eerste terugval binnen 12 maanden na randomisatie. Een terugval wordt gedefinieerd als het terugkeren van proteïnurie (3+ urine-dipstick of proteïnurie > 200 mg / mmol creatinine) gedurende 3 opeenvolgende dagen.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Tijd tot eerste terugval;
- Terugvalpercentage (aantal terugvallen per persoon jaar) over een periode van 2 jaar;
- Cumulatieve steroïde dosering tot 2 jaar;
- Het optreden van bijwerkingen en stopzetting van de behandeling;
- Percentage frequente recidieven of steroïde afhankelijkheid over een periode van 2 jaar;
- Toxiciteit van levamisole:
- Percentage patiënten met verhoogde ASAT- / ALAT-spiegels, neutropenie (<1500 / mm³) of positieve ANCA.
- Toxiciteit van corticosteroiden:

- Verschillen in BMI, bloeddruk, lengte, gewicht, serum glucose tussen groepen.
- Percentage patiënten met overgewicht (BMI > 25 kg / m², hypertensie (p > 90) en (nuchter) hyperglykemie.
- Dagen van het missen van school, polikliniekbezoeken en hospitalisatiedagen (macro-economische analyse);
- Aantal onderbrekingen van de behandeling

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het idiopathisch nefrotisch syndroom (INS) is een zeldzame aandoening die voornamelijk bij kinderen en adolescenten voorkomt, met een geschatte incidentie van ongeveer 1.5 gevallen per 100.000 kinderen per jaar in Nederland (ongeveer 60 nieuwe gevallen per jaar). Bij de grote meerderheid van de kinderen wordt remissie bereikt na de eerste behandeling met corticosteroïden. Helaas is de kans op terugval groot (80%) wat resulteert in herhaalde corticosteroïden behandeling en vaak in een hogere dosering welke ernstige fysieke en psychische bijwerkingen met zich meebrengen. Door de grote kans op terugvallen kan INS significant invloed hebben op de kwaliteit van leven van de getroffen kinderen en kan deze leiden tot substantiële stress bij de ouders. In het verleden uitgevoerde studies hebben veelbelovende resultaten laten zien wanneer levamisole, een antihelminthicum, werd toegevoegd aan de corticosteroïden behandeling bij kinderen met frequent recidiverende INS (FRNS) in het verminderen van het aantal terugvallen. Daarom verwachten we dat het toevoegen van Levamisole aan de corticosteroïden behandeling terugvallen zal voorkomen, als beide middelen als eerste behandeling wordt gegeven bij kinderen die voor het eerst INS hebben ontwikkeld. Dit wordt onderbouwd door het feit dat 1) levamisole een immunomodulator is die het vermogen heeft om de Th2-immuunrespons naar de Th1-respons om te zetten en 2) INS wordt gekenmerkt door een verstoring van de immuunrespons richting Th2. Als zodanig kan levamisole terugvallen van INS voorkomen door dat evenwicht tussen Th1 en Th2 te herstellen.

Bovendien zijn de onderliggende oorzaken van INS en de prognostische factoren om het risico van terugval bij INS-patiënten te voorspellen nog onbekend. Er is ook weinig bekend over het werkingsmechanisme, de farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) van levamisole bij kinderen. Daarom zal de RCT worden uitgebreid met 1) HRQoL-vragenlijsten, 2) PK / PD-analyses van prednisolon en levamisole (evenals de toepasbaarheid van de meting van de

levamisoleconcentratie in speeksel), 3) biobanking voor toekomstig onderzoek, 4) studie over de pathogenese van INS, en 5) het werkingsmechanisme van levamisole.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-517467-23-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doel:

Onderzoeken van het effect van het toevoegen van Levamisole in vergelijking met placebo vanaf 4 weken tot 6 maanden na het begin van de eerste episode van steroïde-gevoelig INS bij kinderen (leeftijd van 2-16) op het optreden van recidieven binnen 12 maanden.

Secundaire doelen:

- Onderzoeken van de HRQoL op verschillende momenten van de behandeling (voor het begin van de prednisolon behandeling, tijdens de behandeling met steroïden, na het stopzetten van de behandeling van steroïden maar nog steeds tijdens de levamisol behandeling, en zonder behandeling) (longitudinale en cross-sectional)
- Identificeren van medische en persoonlijke factoren gerelateerd aan HRQoL, psychosociale aanpassing en ouderlijk leed.
- Onderzoeken van de speeksel/plasma concentratie ratio van prednisolone en levamisole.
- Bepalen van de farmacokinetiek en -dynamiek van levamisole en prednisone in kinderen met INS
- Onderzoeken van de toepasbaarheid van speeksel in het bepalen van de prednisolone en levamisole concentratie in het dagelijkse klinische gebruik.
- Vaststellen van de functionele immuunstoornissen in INS met behulp van volbloedstimulatie vóór en na start van de behandeling en bij terugval.
- Vaststellen van de fenotype-veranderingen van het immuunsysteem met behulp van 14-kleuren flow-cystometrie voor T-cel, B-cel, DC's en ILC's subsets vóór en na de behandeling en na terugval.
- Vaststellen van de verschillen in genotype van het immuunsysteem in INS met behulp van de Immuunrespons Array Genotypering.
- Vaststellen van de stratificatie van patiënten met een risico op recidiverende ziekte en identificeren van immunologische routes betrokken bij INS.
- Verschaffen van inzicht in het werkingsmechanisme van levamisole bij het voorkomen van recidieven met a) volledige bloedstimulatie; b) Seahorse-technologie om het metabolisme van ontstekingscellen te beoordelen; c) remmers en activators van de nicotine acetylcholine receptoren
- Onderzoeken van de consequentie van de ziekte in aangaande het aantal gemiste dagen op school, poliklinische visites, hospitalisaties en therapie kosten.

Onderzoeksopzet

Internationaal multicenter, gerandomiseerd, dubbel blind, placebo gecontroleerde studie. Patiënten zullen gerandomiseerd worden in een 1:1 ratio in twee groepen waarbij ze of levamisole 2.5 mg/kg om de dag (behandelingsgroep) of placebo (controle groep) zullen krijgen. De totale duur van de studie zal 4 jaar zijn; 2 jaar inclusie en 2 jaar follow up. Voor iedere individuele patiënt, is er een screening periode van 4 weken, gevolgd door een studiebehandeling periode van 6 maanden. De patiënten zullen opgevolgd worden tot 2 jaar na de eerste presentatie van INS.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De behandelingsgroep krijgt levamisole 2.5 mg/kg om de dag, met een maximum van 150 mg per dag (Tabletten van 5, 10, 25 en 50 mg). De start van de behandeling is 4 weken na de start van de steroïde behandeling, alleen wanneer remissie is bereikt. De totale duur van de behandelingsperiode met studiemedicatie is 6 maanden. De controle groep krijgt placebo, die er gelijk uitziet, proeft en hetzelfde gewicht heeft. Om mogelijk de klinische data te kunnen poolen met een soortgelijke studie die momenteel in Frankrijk loop, zullen we het Franse prednisolon schema volgen: - 60 mg/mm²/dag; 4 weken, gevolgd door - 60 mg/mm²/om de dag; 8 weken, gevolgd door - 45 mg/mm²/om de dag; 2 weken, gevolgd door - 30 mg/mm²/om de dag; 2 weken, gevolgd door - 15 mg/mm²/om de dag; 2 weken.

Inschatting van belasting en risico

Levamisole heeft weinig bijwerkingen waarvan neutropenie het meest voorkomt (0-14%) en het ernstigst is en waarvoor regelmatige onderzoek geïndiceerd is. Alle gerapporteerde bijwerkingen in eerdere studies (inclusief huiduitslag en, hoewel zelden gemeld, vasculaire necrose, convulsies en levertoxiciteit) waren reversibel na stopzetting van de behandeling. Het aantal bezoeken zal in het eerste jaar van de studie rond de 10 liggen en deze zullen gecombineerd worden met standaard zorgbezoeken. Toch kan het aantal bezoeken meer zijn dan normaal is voor een kind met INS (er zijn echter verschillen tussen ziekenhuizen). Bezoeken worden gedaan in een van de deelnemende centra, daarom kan de reisafstand van huis naar een deelnemend ziekenhuis langer zijn. Bloed- en urinemonsters voor biobanking en immunomische analyses worden gecombineerd met routineonderzoeken om onnodig prikken te voorkomen. Aanvullende onderzoeken (twee dagen in het eerste jaar, telkens 5 bloedmonsters op verschillende tijdstippen) voor PK- en PD-analyse zijn een aanvulling op standaardzorg. Om fysiek en emotioneel ongemak te minimaliseren, wordt een intraveneuze katheter geplaatst voor het verkrijgen van alle bloedmonsters. Als de patiënt dat wenst, kunnen deze onderzoeken thuis worden uitgevoerd en zal de regelmatige follow-up ook direct uitgevoerd worden, waardoor deze huisbezoeken plaats zullen vinden in plaats van een bezoek aan het ziekenhuis. In totaal zal er een maximum van 15 en 18 mL aan extra bloedsamples verzameld worden bij kinderen < 6 jaar en kinderen van 6 jaar en ouder, respectievelijk. De HRQoL-vragenlijsten kunnen

thuis worden ingevuld via de KLIK-website. De gemiddelde tijd die nodig is, is 15-30 minuten voor het kind en 30 minuten voor de ouder (s). Patiënten en ouders, indien van toepassing, wordt gevraagd om een dagboek bij te houden om terugvallen, therapietrouw en prednisolon gebruik bij te houden (in geval van terugval). Er zal zowel een papieren als een web-gebaseerde versie van het dagboek zijn (beschikbaar via KLIK-website).

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen

(Inclusiecriteria)

Kinderen (2-16 jaar) met een eerste episode van idiopathisch nefrotisch syndroom

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Steroïd-resistent nefrotisch syndroom (niet in remissie na 4 weken behandeling met steroïden)

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	25-04-2018
Aantal proefpersonen:	87
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Elmisol
Generieke naam:	Levamisol

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-12-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-03-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-04-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-10-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-11-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-03-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-04-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-07-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-08-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
	Kamer G4-214
	Postbus 22660
	1100 DD Amsterdam
	020 566 7389

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	CTIS2024-517467-23-00
EudraCT	EUCTR2017-001025-41-NL
CCMO	NL61906.018.17
Ander register	NL6826 (NTR7013)