

Internationale tweede immunoglobulinen kuur bij Guillain-Barre Syndroom patiënten met een slechte prognose.

Gepubliceerd: 23-12-2011 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Primair doelBepalen of een tweede IVlg kuur de functionele uitkomst na 4 weken verbeterd bij GBS patiënten met een slechte prognose. **Secundaire doelen**Om te onderzoeken of:- een tweede IVlg kuur de functionele uitkomst of spierkracht verbeterd na 8,...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON35287

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

I-SID GBS studie

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Perifere neuropathieën

Synoniemen aandoening

acute inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (AIDP), Guillain-Barre Syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Talecris Plasma Resources

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Guillain-Barre Syndroom, Immunoglobulinen, Prognose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat

GBS disability score 4 weken na het starten van de eerste IVIg kuur. Dit is een ordinale schaal die naar functionele uitkomst kijkt bij GBS patienten, die we middels het 'Proportional Odds' model zullen analyseren.

Secundaire uitkomstmaten

- percentage van patienten dat verbeterd;
op zijn minst 1,2,3 of 4 punten op de GBS disability score op 4, 8, 12 en 26 weken
- op zijn minst 4, 8 of 12 punten op de MRC som score op 4, 8, 12 en 26 weken
- op zijn minst 2, 4 of 6 punten op de ONLS score op 4, 8, 12 en 26 weken
- percentage van patienten dat aan de beademing komt als gevolg van GBS
- Aantal dagen aan de beademingsmachine
- Aantal dagen opgenomen op de IC
- Percentage patienten dat overlijdt als gevolg van GBS
- Aantal dagen opname in het ziekenhuis
- Percentage patienten met een secundaire achteruitgang door een treatment-related clinical fluctuation (TRF)
- Optreden van complicaties mogelijk gerelateerd aan een tweede IVIg behandeling
- Serum IgG levels op 5 tijdstippen

Andere studievariabelen;

Om te kunnen corrigeren voor bekende prognostische factoren, zoals voorafgaande infecties, positieve serologie voor bepaalde micro-organismen en antistoffen tegen bepaalde gangliosiden, willen we een aantal additionele vargen stellen en laboratorium onderzoek doen (Campylobacter, CMV, EBV of Mycoplasma pneumonia serologie en IgG, IgM and IgA antistoffen tegen GM1, GD1a en GQ1b)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het Guillain-Barré syndroom (GBS) is de meest voorkomende oorzaak van acute neuromusculaire zwakte in de Westerse wereld. De ziekte kan op iedere leeftijd voorkomen. GBS is een snel progressieve Inflammatoire aandoening van de perifere zenuwen, welke vaak leidt tot ernstige parese van armen en benen. De meeste GBS patiënten hebben ook sensibele uitval en pijn. Sommige patiënten klagen over dubbelzien en problemen met slikken. De respiratoire spieren kunnen ook betrokken raken, met respiratoire insufficiëntie en opname op de IC als gevolg. Ongeveer 25% van de GBS patiënten heeft ondersteuning van de beademing nodig gedurende weken tot maanden. Progressie van de zwakte is snel en bereikt haar maximum per definitie binnen 4 weken na het ontstaan van de zwakte. Meestal wordt het maximum al binnen 2 weken bereikt. Daarna hebben patiënten een wisselende prognose. Het syndroom wordt vaak voorafgegaan door een *eenvoudige* infectie zoals met Campylobacter of een bovenste luchtweg infectie. Auto-reactieve antistoffen spelen een rol bij de pathogenese van de ziekte. GBS is een behandelbare ziekte; in ieder geval gedeeltelijk. Intraveneus immunoglobuline (IVIg) 2g/kg in 2-5 dagen bleek effectief wanneer dit werd toegediend in de eerste twee weken na het ontstaan van de zwakte en is tegenwoordig eerste keus behandeling van GBS. Hoewel behandeling met een enkele IVIg dosis de uitkomst van de ziekte verbetert, is het herstel van GBS over het algemeen niet volledig. Patiënten met een ernstige vorm van GBS en een slechte prognose hebben mogelijk baat bij additionele IVIg kuur. Het is belangrijk een nauwkeurige selectie te maken van patiënten die voor extra behandeling in aanmerking komen, want een extra IVIg behandeling brengt potentieel extra risico's en extra kosten met zich mee. Meerdere klinische, elektrofysiologische en serologische factoren bleken voorspellende factoren voor uitkomst te zijn. Enkele voorspellers van een slechte uitkomst zijn; oudere leeftijd, snelle ziekteprogressie, voorafgaande diarree of Campylobacter infectie, afwezigheid van een voorafgaande bovenste luchtweginfectie, axonale afwijkingen bij EMG

onderzoek en de aanwezigheid van anti-GM1 antistoffen. Een recente studie toonde aan dat de prognose van een individuele GBS patiënt nauwkeurig voorspeld kan worden middels drie eenvoudige klinische factoren, welke vroeg in het ziektebeloop bepaald kunnen worden. In de I-SID studie is de selectie van patiënten voor een tweede IVIg kuur hierop gebaseerd. Of zo'n tweede kuur ook echt zinvol is wordt nu onderzocht. O.a. in het ErasmusMC wordt er momenteel standaard geen tweede IVIg kuur gegeven (controle arm-ziekenhuis). De ziekenhuizen die standaard bij patiënten met een slechte prognose wel een tweede kuur geven fungeren als treatment-arm ziekenhuis.

De I-SID GBS studie zal uitgevoerd worden in samenwerking met de Inflammatory Neuropathy Consortium (INC). De INC is een wereldwijd netwerk van neurologen met interesse voor immuun-gemedieerde neuropathieën, waaronder GBS. De INC is een werkgroep van de Peripheral Nerve Society (www.PNSociety.com). Leden van de INC zijn per email geïnformeerd over deze I-SID GBS studie. We hebben een vragenlijst gestuurd naar INC leden om het lokale behandelingsbeleid in ziekenhuizen verspreid over de gehele wereld in kaart te brengen. Volgens deze vragenlijst (27 vragenlijsten ontvangen) behandelt zo'n 25-50% van de ziekenhuizen zijn patiënten met een slechte prognose al standaard met een tweede IVIg behandeling. Echter, 96% van de neurologen vindt het ethisch verantwoord om GBS patiënten te randomiseren voor een tweede kuur of placebo wanneer ze een slechte prognose hebben omdat het effect van een tweede kuur nog nooit is onderzocht. De I-SID GBS studie is een prospectieve internationale multicenter observationele studie, waarin (om logistieke redenen en bij een beperkt budget) geen randomisatie zal plaatsvinden. Hierover is uitgebreid gesproken binnen de INC, en met dit voorstel is door de INC leden ingestemd. Het behandelingsbeleid is geheel volgens algemeen geldend beleid voor elk ziekenhuis in de studie. Voorafgaand aan de studie zullen de ziekenhuizen aangeven welk beleid dat is bij een GBS patient met een slechte prognose op basis van het mEGOS prognostisch model: wel of geen tweede IVIg kuur. Hen wordt gevraagd om in deze studie dit beleid voort te zetten.

Doel van het onderzoek

Primair doel

Bepalen of een tweede IVIg kuur de functionele uitkomst na 4 weken verbeterd bij GBS patiënten met een slechte prognose.

Secundaire doelen

Om te onderzoeken of:

- een tweede IVIg kuur de functionele uitkomst of spierkracht verbeterd na 8, 12 of 26 weken bij GBS patiënten met een slechte prognose.
- een tweede IVIG kuur bij GBS patiënten met een slechte prognose het percentage beademingsbehoefte patiënten verminderd, het aantal dagen aan de beademingsmachine verminderd of het aantal dagen op IC verminderd.
- een tweede IVIg kuur bij GBS patiënten met een slechte prognose de ziekenhuis opname duur verkort

- een tweede IVIg kuur bij GBS patiënten met een slechte prognose de kans reduceert op klinische verslechtering door een treatment-related clinical fluctuation.
- patiënten behandeld met een tweede IVIg kuur meer complicaties, mogelijk gerelateerd aan IVIg behandeling, ontwikkelen.
- een tweede IVIg kuur bij GBS patiënten met een slechte prognose het percentage verlaagd van patiënten die overlijdt aan de aandoening.
- de serum IgG stijging na de eerste IVIg kuur lager is bij patiënten met een slechte prognose.
- het serum IgG verder stijgt (en in welke mate) na een tweede IVIg kuur in relatie tot de prognose.

Onderzoeksopzet

Er zal een prospectief international multicenter observationele studie opzet gebruikt worden.

Alle GBS patiënten met (volgens hun behandelend neuroloog) een indicatie voor IVIg behandeling (standaard dosering van 2 g/kg in 2-5 opeenvolgende dagen), zijn potentieel geschikt voor deze I-SID GBS studie.

- Als patiënten informed consent tekenen gaan ze in principe akkoord om gedurende een half jaar opgevolgd te worden.
- Patiënten met een slechte prognose, welke wordt gebaseerd wordt op het mEGOS model (score 6-12), zullen of: een tweede IVIg kuur in dezelfde dosering als de eerste kuur krijgen kort na de eerste kuur, of geen aanvullende IVIg behandeling krijgen. Deze keuze is afhankelijk van het lokale behandelingsbeleid. Het locale beleid in het ErasmusMC is dat er in dit geval geen standaard tweede IVIg kuur gegeven omdat het effect hiervan nog niet is aangetoond.
- mEGOS score moet 7 dagen na start van de eerste IVIg kuur worden bepaald, met een uitloop van 8-9 dagen. Een eventuele tweede IVIg kuur (bij patiënten met een mEGOS van 6-12) moet dan bij voorkeur binnen 24 uur gestart.
- Patiënten zullen 6 maanden gevolgd worden.
- Inclusie zal eindigen als er 300 patiënten (goede en slechte prognose) zijn geïnccludeerd, dit aantal wordt waarschijnlijk na 3 jaar gehaald.

Inschatting van belasting en risico

Patienten zullen extra bloedafnames ondergaan in het kader van studie deelname. Bloedafname zal plaatsvinden voor standaard IVIg behandeling, na standaard IVIg behandeling, na twee weken, na vier weken en na drie maanden na inclusie in de studie. Meestal zal het mogelijk zijn om bloed af te nemen voor de studie gelijktijdig met venapuncties uitgevoerd in het kader van de normale medische behandeling.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 50-60
3015 GE Rotterdam
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 50-60
3015 GE Rotterdam
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Patienten moeten voldoen aan de criteria voor het Guillain-Barre syndroom
- GBS disability score van 3,4 of 5 of anderszins indicatie voor immunoglobulinen therapie volgens behandelend neuroloog.
- Ontstaan van de zwakte binnen twee weken voor presentatie
- Getekend informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Leeftijd onder de 6 jaar
 - Bekend met ernstige allergische reactie op gematchte bloedproducten of plasma producten.
 - Zwangerschap of borstvoeding.
 - Bekend met een selectieve IgA deficiëntie.
 - Duidelijke tekenen van polyneuropathie veroorzaakt door bijv. diabetes, alcoholmisbruik, vitamine deficiëntie of porfyrie.
 - Immuunsuppressiva gebruik in de laatste 4 weken voor presentatie (zoals azathioprine, cyclosporine, mycofenolatemofetil, tacrolimus, sirolimus or > 20 mg prednisolon daily)
 - Ernstige bijkomende ziekte, zoals maligniteit, ernstige cardiovasculaire ziekte, ernstige CARA.
 - Niet in staat zijn tot een follow up gedurende 6 maanden
- Relatieve contra-indicaties voor een tweede immunoglobulinenkuur;
- Bekend met ernstige nierfunctiestoornissen (GFR onder de 40 ml/min).
 - Pre-existente risicofactoren voor thrombo-embolische complicaties of ernstige ischemische hartziekte.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-11-2011
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-12-2011

Soort: Eerste indiening

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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL38252.078.11