

Preventie van recidieven door risico-aangepast staken van de behandeling bij juveniele idiopathische artritis (JIA)

Gepubliceerd: 13-01-2014 Laatst bijgewerkt: 22-04-2024

- De belangrijkste hypothese van deze studie is dat JIA patiënten met een risico op een recidief als gevolg van subklinische ontstekingsactiviteit kunnen worden geïdentificeerd door analyse van de fagocytair activiteit marker S100A12 en hsCRP. Het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40476

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PREVENT-JIA

Aandoening

- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

juveniele idiopathische artritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Westfaelische Wilhelm Universitaet

Overige ondersteuning: Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung Münster

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Juveniele idiopathische artritis, Myeloide gerelateerde proteïne, Staken, Therapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De uitkomstmaten zijn in principe hetzelfde gebruikt in de MTX onttrekkingstudie reeds gepubliceerd [1] . Documentatie wordt uitgevoerd in intervallen van 3 maanden in een prospectieve wijze , te beginnen met tijdstip 0 maand = eerste documentatie van remissie op medicatie . (alternatief 3 of 6 maanden) . De documentatie is gepland met de printo kerncriteria , alsmede ontwerp-criteria voor de definitie van remissie .

1) Patiëntgegevens : Patiënt gegevens worden verzameld als in CRF's

2) Anamnese : diagnose , duur van de ziekte , datum van opname in de studie , maximaal aangedane gewrichten , maximale gecombineerde medicatie , tijdstip van de stopzetting van DMARD / biologische , tijdstip van terugval (indien van toepassing) , tijdstip van het onderzoek

3) Gewrichten : gewricht met zwelling , gewrichten met beperkte beweging , en gewrichtspijn . Gewrichten met actieve artritis is een gewricht met zwelling niet te wijten aan benige verbreding of, indien er geen zwelling aanwezig is, beperking van de beweging gepaard gaand met pijn op beweging en / of gevoeligheid

4) Core set criteria : 1) Arts globale beoordeling (VAS schaal 0 - 10cm) ;

2) de patiënt of de ouders assessment (VAS schaal 0-10 cm) , 3) de functionele mogelijkheden (CHAQ ; graad 0-3 voor 8 criteria ; optioneel CHAQ pijn op bepaalde tijdstippen) ; 4) aantal gewrichten met actieve artritis ; 5

) aantal gewrichten met een beperkt bereik van de beweging ; 6) bezinking (ESR)

5) Criteria voor klinische remissie : 1) Geen gewrichten met actieve artritis ; 2) Geen koorts , huiduitslag , serositis , splenomegalie , of gegeneraliseerde lymfadenopathie door JIA ; 3) Geen actieve uveitis ; 4) Geen verhoging van de ESR -of / en CRP door JIA (indien beide worden getest , moeten beide normaal) ; 5) Arts globale beoordeling van de ziekteactiviteit geeft aan: geen ziekte-activiteit (dwz minder dan VAS schaal 1 cm)

Klinische remissie OP Medicatie : De criteria voor de eerste vastlegging van remissie OP medicatie moeten ten minste zes aaneengesloten maanden en maximaal een jaar worden vervuld.

Klinische remissie ZONDER medicatie : De criteria voor klinische remissie moet worden vervuld met een minimum van 12 maanden continu terwijl er geen gebruik is van enige anti-artritis en anti-uveitis medicatie.

6) Definitie van flare : Het optreden van enig teken van actieve artritis en / of actieve systemische symptomen

7) Laboratoriumparameters : Documentatie van de bezinking en / of standaard CRP (indien bepaald) . Daarnaast wordt serum (2 ml vers gecentrifugeerd) verkregen en verscheept naar het studiecentrum UKM in Duitsland. Resultaten van de analyse zullen aan het centrum in Utrecht worden verstrekt binnen 14 dagen om stratificeren van de patiënt (dwz staken of voortzetting van de behandeling) mogelijk te maken.

Secundaire uitkomstmaten

Ernstige ongewenste effecten, terugtrekking uit de studie (indien van

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Juvenile idiopathische artritis (JIA) is een van de meest relevante chronische invaliderende ziekten op de kinderleeftijd . Het is een zeldzame maar potentieel invaliderende aandoening, die vandaag de dag te behandelen is. Het heeft echter vaak een wisselend ziektebeloop, behoeft immunosuppressie voor jaren, en de lange termijn uitkomst is niet eenvoudig te voorspellen. Daarom wegen artsen het risico van te weinig doen (bijv. staken medicatie welke opvlammingen van de ziekte teweeg kan brengen) af tegen het risico van te veel doen (bijv. aanhoudende medicatie ondanks een stabiele remissie en daardoor het risico van bijwerkingen). In het geval van JIA, is methotrexaat (MTX) het meest gebruikte anti-rheumatische medicijn. Nieuwe therapieën zijn biologische geneesmiddelen, bijv. TNF-blokkers, zoals etanercept of adalimumab. Door gecombineerde anti-inflammatoire therapie kan remissie (verdwijnen klachten) worden geïnduceerd bij de meeste patiënten die de medicatie blijven gebruiken (ook aangeduid als " remissie OP medicijnen") en tot 50 % van deze patiënten houdt een continue toestand van remissie na het staken van de medicatie (ook wel " remissie ZONDER medicatie "). Echter, de andere helft van de patiënten heeft opvlammingen (recidieven) na staken of afbouwen van de therapie.

Klinische scores en routine laboratorium markers die momenteel gebruikt worden kunnen resterende (subklinische) ontsteking, die het risico van opvlammingen bij het stoppen van de behandeling beïnvloedt, niet detecteren. Daarom zouden klinici kunnen profiteren van verbeterde betrouwbare moleculaire biomarkers van ontsteking, die stratificatie van patiënten mogelijk maken: degenen met een hoog risico op recidief (vanwege subklinische ziekteactiviteit) moeten op therapie (of zelfs geïntensiveerd) blijven, terwijl bij diegenen met een laag risico de therapie kan worden gestaakt.

Eerdere studies bevestigen dat opvlamming van de ziekte bij JIA patiënten in ongeveer 50 % optreedt na staken van MTX, onafhankelijk van de duur van de behandeling met MTX nadat remissie wordt bereikt. We hebben de eerste gerandomiseerde, gecontroleerde studie naar staken MTX-behandeling bij JIA uitgevoerd waaruit bleek dat het risico op opvlamming aanzienlijk kan worden verminderd indien of de therapie wordt voortgezet (opvlammingsrisico OP medicatie 25 %) of de therapie alleen gestaakt wordt bij patiënten met lage concentraties S100A12 en hsC-reactief proteïne (hsCRP) (opvlammingsrisico ZONDER medicatie 27 %) . Drie eerdere studies waren gericht op de vraag van staken van de therapie bij JIA en het vermogen om patiënten met een risico van opvlamming van de ziekte met een biomarker te identificeren. In Muenster heeft men aangetoond dat de myeloïde-verwante eiwitten (MRP) 8 (S100A8) en MRP14 (S100A9), die worden uitgescheiden door geactiveerde fagocyten en die een

heterocomplex vormen (MRP8/14 of " calprotectin ") kunnen worden gebruikt als een voorspellende marker voor risico van opvlammingen. Voor JIA is aangetoond dat MRP8/14 een marker is van subklinische ziekte-activiteit die niet aantoonbaar zijn middels klinisch onderzoek of standaard laboratoriumbepalingen. Terwijl normale bepalingen van bloedbezinking en C-reactief proteïne niet gevoelig genoeg zijn om de resterende (subklinische) inflammatoire gewrichtsaandoening te beoordelen, is MRP8/14 een marker van lokale ziekte-activiteit. Men kan door de analyse van MRP8/14 niveaus subklinische ontsteking detecteren die immunologische remissie zou uitsluiten. MRP8/14 is een lid van de familie van ' gevaar signalen ' en een endogene activator van toll-like receptor 4, die betrokken is bij mechanismen van het aangeboren immuunsysteem. Het wordt specifiek uitgescheiden door geactiveerde fagocyten ter plaatse van de ontsteking. Het eiwitcomplex is zeer stabiel, wat belangrijk is in de klinische praktijk. Opvlammingen na staken van de behandeling zijn gerelateerd aan lokale ziekteprocessen die niet volledig zijn verholpen, hoewel de klinische indruk en ontstekingswaarden in het bloed remissie suggereren. In Muenster heeft men ook aangetoond dat fagocyt-specifieke eiwitten S100 waaronder MRP8/14 subklinische ontsteking opsporen die invloed hebben op het risico voor opvlammingen. In de klinische setting lijkt het een duidelijk voordeel voor de patiënt om MRP8/14 gebruiken als een biomarker van synoviale ontsteking, aangezien niveaus onder de 700 ng / ml subklinische ziekteactiviteit op het moment dat de test wordt uitgevoerd onwaarschijnlijk maken (negatief voorspellende waarde 98%). In andere analyses, is voor het meer granulocyt-specifieke proteïne S100A12, vooral in combinatie met hsCRP aangetoond dat dit een nog waardevollere voorspellende marker is. Omdat deze combinatie met een afkappunt voor S100A12 bij 175 ng / ml en voor hsCRP bij 3 mg / l, bewezen beter is dan MRP8/14 analyses alleen, stellen we voor om beslissingen ten aanzien van staken van de therapie te stratificeren gebaseerd op de gecombineerde S100A12/hsCRP metingen.

Doel van het onderzoek

- De belangrijkste hypothese van deze studie is dat JIA patiënten met een risico op een recidief als gevolg van subklinische ontstekingsactiviteit kunnen worden geïdentificeerd door analyse van de fagocyttaire activiteit marker S100A12 en hsCRP. Het doel is een gestratificeerde therapeutische aanpak: Onderhoudstherapie voor patiënten met verhoogde niveaus van de biomarkers, stoppen van de therapie als beide biomarkers zijn laag.
- De tweede belangrijke hypothese van deze studie is dat een risico-aangepast staken van de therapie superieur (met betrekking tot de preventie van recidief) is aan het stoppen van de behandeling op een tijdstip uitsluitend gebaseerd op het perspectief van de klinici.
- Een aanvullende hypothese is dat de huidige definitie van remissie kan worden verfijnd, het toevoegen van "immunologische remissie" als een toestand die robuust genoeg zal zijn om te persisteren na het staken van de medicatie.

Onderzoekopzet

Na inclusie in deze studie zullen patiënten volgens een dynamisch gestratificeerd protocol worden behandeld om een gestandaardiseerde therapeutische benadering te garanderen van alle JIA patiënten die de status van ziekteremissie op medicatie hebben bereikt.

- Therapie ter handhaving van de remissie zal worden voortgezet bij patiënten die aanhoudende subklinische ziekte-activiteit hebben op basis van moleculaire markers S100A12/hsCRP (minimale residuele ziekte-activiteit).
- Therapie zal worden gestaakt zodra de moleculaire markers S100A12/hsCRP aangeven dat er geen subklinische ziekteactiviteit is.

1) Observatiefase

Bezoek W1 = Tijdstip 0 maanden. Eerste bevestiging van remissie OP medicatie (6 maanden +/- 6 weken inactieve ziekte) op basis van tekenen van ziekte-activiteit (geen gewrichten met actieve artritis, geen koorts, huiduitslag, serositis, splenomegalie, of gegeneraliseerde lymfadenopathie door JIA, geen actieve uveitis, geen verhoging van de BSE en / of CRP door JIA; arts globale beoordeling van de ziekteactiviteit geeft aan "geen ziekte-activiteit"). Op dit punt zijn ALLEEN monotherapie of een combinatie van niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs) plus DMARD en/of biological in een stabiele dosis toegestaan. De behandeling wordt na dit tijdstip voortgezet in een stabiele dosering. 1 NSAID is toegestaan**. S100A12/hsCRP analyse wordt uitgevoerd en gedocumenteerd.

Bezoek W2 = Tijdstip 3 maanden. Documentatie van het klinisch beloop na 3 maanden in remissie OP medicatie. Bevestiging van remissie op medicatie. Alternatieve inclusie van nieuwe patiënten na reeds 3 maanden in remissie (dus 9 maanden +/- 6 weken van gedocumenteerde inactieve ziekte op basis van de hierboven vermelde criteria).

2) interventiefase

Na 6 maanden is de verdere benadering gebaseerd op het resultaat van de biomarker. De therapie wordt voortgezet zolang S100A12 boven 175 ng/ml en/of hsCRP hoger is dan 3 mg/l. Zodra beide biomarkers beneden deze afkapwaarden zijn, zal de behandeling worden gestaakt. De biomarker analyses zullen elke 3 maanden na inclusie (interventie fase) uitgevoerd worden tot 18 maanden. Dienovereenkomstig zijn er 5 tijdstippen waarop de beslissing om de therapie te continueren of onmiddellijk te staken zal worden overwogen. Bij patiënten die de therapie staken is een follow-up van 12 maanden na staken van toepassing. Als S100A12/hsCRP boven de drempel blijft gedurende de gehele studie zal de behandeling worden voortgezet gedurende 18 maanden in totaal (observatie en interventiefase samen). Daarna zal de beslissing om door te gaan of te stoppen worden overgelaten aan de arts met een verdere follow-up van 12 maanden (vervolgfase).

Bezoek I1 is het laatste alternatieve tijdstip van inclusie van nieuwe patiënten met reeds 6 maanden in remissie (dus 12 maanden +/- 6 weken van gedocumenteerde inactieve ziekte op basis van de hierboven vermelde criteria) .

Bezoeken I1 - 5 = Tijdstippen 6 , 9 , 12 , 15 en 18 maanden. Polikliniek bezoeken zullen elke 3 maanden worden uitgevoerd . Bevestiging van remissie; serum wordt verkregen en direct verscheept naar Münster. S100A12/hsCRP analyse uitgevoerd en aan het centrum gerapporteerd binnen 14 dagen voor verdere interventie. De therapie wordt voortgezet zolang S100A12 boven 175 ng/ml en/of hsCRP hoger is dan 3 mg/l. Zodra de biomarkers onder deze afkapwaarden zijn, zal de behandeling worden gestaakt. Deze beslissing wordt door de verantwoordelijke arts aan de patiënt medegedeeld. De biomarker analyses zullen elke 3 maanden na inclusie (interventie fase) uitgevoerd worden tot 18 maanden . Dienovereenkomstig zijn er 5 tijdstippen waarop de beslissing om de therapie te continueren of onmiddellijk te stoppen worden heroverwogen. Zodra patiënten de behandeling staken (op elk van de tijdstip van de interventie fase), komen ze in de vervolgfase.

3) vervolgfase

Bezoeken F1 - 4 = Tijdstippen minimaal 9 , 12 , 15 , en 18 maanden (indien gestopt op het vroegst mogelijke tijdstip = bezoek I1), maximaal 21 , 24 , 27 , en 30 maanden (bij patiënten die niet staken tijdens de interventie fase). Bij degenen die de therapie te staken zal een follow - up van 12 maanden na staken van toepassing zijn, dat wil zeggen het laatste bezoek wordt het bezoek op 12 maanden na het stoppen van de therapie. Als S100A12/hsCRP boven de drempel blijven gedurende de gehele interventiefase dan zal de therapie ook gedurende die hele interventie fase worden voortgezet. Pas daarna zullen zij ook in de vervolgfase (na 18 maanden) terechtkomen. De beslissing om de behandeling dan te continueren of te stoppen zal worden overgelaten aan de arts met een verdere follow-up van 12 maanden. Als minimumvereiste, dient de uitkomst 12 maanden na staken te worden genoteerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Staken van de behandeling als ten minste 6 maanden klinische remissie op medicatie EN S100A12 <175 ng / ml EN hsCRP <0,3 mg / dl

Inschatting van belasting en risico

Wat betreft belasting: de patienten krijgen gewoon hun 3-maandelijkse polikliniek bezoek met de standaard vragenlijst, lichamelijk en bloedonderzoek. Per bezoek wordt slechts 1 buisje (2 ml serum) extra bloed afgenomen voor deze studie.

Wat betreft risico: Er is al aangetoond voor methotrexaat dat het risico van een recidief met behulp van deze bloedtesten terug te brengen zou moeten zijn tot 27% in plaats van de 50% die het nu is. Het risico op bijwerkingen voor het

individue van maximaal 1 jaar langer gebruik van een reumamedicijn dat zij al langere tijd gebruiken is minimaal.

De standaardbehandeling is momenteel dat de arts medicatie stopt zonder te weten of er nog subklinische activiteit is en geen weet heeft van de bloedwaarden van hsCRP en S100A12 met als gevolg dat het staken dezelfde waarde heeft als een muntje opgooien: bij de helft van de patiënten blijkt dit niet te kunnen met een recidief van de artritis tot gevolg. Onzes inziens zou het verantwoord zijn om deze beslissing tot staken therapie te nemen met kennis van hsCRP en S100A12.

Contactpersonen

Publiek

Westfaelische Wilhelm Universiteit

Schlossplatz 2
Muenster 48149
DE

Wetenschappelijk

Westfaelische Wilhelm Universiteit

Schlossplatz 2
Muenster 48149
DE

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)

Patiënten met polyarticulaire beloop van enig JIA subtype (inclusief extended oligoarthritis en polyarticulair beloop van systemisch JIA zonder systemische verschijnselen) mogen worden geïncludeerd bij de eerste bevestiging van remissie op medicatie, dwz na klinisch gedocumenteerde inactieve ziekte (geen gewrichten met actieve arthritis, geen koorts, huiduitslag, serositis, splenomegalie, of gegeneraliseerde lymfadenopathie door JIA; geen actieve uveitis, geen verhoging van de ESR-of / en CRP door JIA; arts globale beoordeling van de ziekteactiviteit geeft aan: "geen ziekteactiviteit") gedurende ten minste 6 maanden. Als alternatief kunnen patiënten worden geïncludeerd tot 12 maanden (+/- 6 weken) om toegang tot het onderzoek te waarborgen na 6 maanden inactieve ziekte. Op het moment dat remissie wordt gedocumenteerd, mogen patiënten ALLEEN niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) plus DMARD en / of biologische middelen in een stabiele dosis gebruiken. Alleen goedgekeurde medicatie is toegestaan **tijdens het onderzoek. Steroïden moet minstens 1 maand gestaakt zijn voordat remissie is gedocumenteerd. Intra-articulaire gewrichtsinjecties mogen niet zijn uitgevoerd 6 maanden voordat remissie is gedocumenteerd. Bij opname in deze studie worden patiënten beschouwd als zijnde in klinisch gedocumenteerd remissie op medicatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten met persisterende oligoarthritis of systemische JIA met systemische verschijnselen (binnen 1 jaar voorafgaand aan inclusie) zijn uitgesloten. Bovendien mogen patiënten geen behandeling met steroïden hebben gekregen in de maand voordat de remissie voor het eerst is gedocumenteerd noch behandeling met intra-articulaire gewrichtsinjecties etc. in de 6 maanden voordat remissie voor het eerst is gedocumenteerd. Patiënten met een voorgeschiedenis van uveitis of macrofaagactivatiesyndroom zijn uitgesloten. Patiënten kunnen ook niet te worden geïncludeerd indien het staken van een biologisch geneesmiddel ooit gefaald heeft in het verleden. Patiënten die niet gevolgd worden voor farmacovigilantie via ons geanonimiseerde Pharmachild-database

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel: Anders
Toewijzing: Niet-gerandomiseerd
Blinding: Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 03-07-2014
Aantal proefpersonen: 70
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merksnaam: enbrel
Generieke naam: etanercept
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merksnaam: humira
Generieke naam: adalimumab
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merksnaam: methotrexaat
Generieke naam: methotrexaat
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merksnaam: orenica
Generieke naam: abatacept
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-01-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-04-2014

Soort: Eerste indiening

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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2013-003956-18-NL
Ander register	ISRTCN 69963079
CCMO	NL45211.041.13

Resultaten

Einddatum onderzoek: 27-12-2018

Datum resultaten gemeld: 10-05-2022

Totaal aantal deelnemers: 33

Datum eerste publicatie onderzoek

24-02-2022