

Anakinra versus standaardbehandeling bij acute jicht

Gepubliceerd: 12-06-2015 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Het primaire doel van het onderzoek is om de non-inferioriteit van anakinra vergeleken met standaardmiddelen voor het behandelen van acute jichtaanvallen aan te tonen. Secundaire doelstellingen zijn om de veiligheid te bepalen en doelmatigheid (...)

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47178

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Anakinra versus standaardbehandeling bij acute jicht

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

acute jicht, artritis urica

Aandoening

Inflammatoire gewrichtsaandoening

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Twente (prof. dr. M.A.F.J. van de Laar)

Overige ondersteuning: ZonMW, Swedish Orphan International

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anakinra, interleukine 1, jicht, pijn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verschil in patient gerapporteerde pijn van baseline tot de gemiddelde pijn waardes bij 24, 48 en 72 uur.

Secundaire uitkomstmaten

Tijd tot 50% reductie in pijn in de meest aangetaste gewricht

Tijd tot remmissie van pijn

Vermindering van 'primary joint swelling' volgens de patiënt tussen dag 2 en 5

Vermindering van 'primary joint tenderness' volgens de patiënt tussen dag 2 en 5

Vermindering van C-Reactive Proteïne na 7 dagen behandeling

Vermindering van serum urinezuur concentratie na 3 maanden

Behandelingseffect volgens de patiënt op dag 2-7

% uitval door AE

% uitvl door SAE

Fysiek functioneren

Kwaliteit van Leven

Bijwerkingen

Direct en indirect kosten

Tijd tot een nieuwe jicht aanval opkomt

aantallen van nieuwe jicht aanvallen

% patiënten die met een canakinumab behandeling beginnen

% patiënten die een serum urine zuur concentratie van <0.36 mmol/l

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Acute jicht is een veelvoorkomend inflammatoire gewrichtsaandoening wat gekenmerkt wordt door heftige pijn en verminderd fysiek functioneren. Het wordt veroorzaakt door een te hoge urinezuur gehalte in de bloed (hyperurikemie) wat kan leiden tot het ontstaan van urinezuur kristallen die neer gaan slaan in je gewrichten en een ontsteking veroorzaken. De huidige standaard behandelingen, colchicine, NSAIDs of corticosteroïden zijn dan ook gericht om snel pijn en ontsteking te verlichten in de aangetaste gewrichten. Bij complexere jicht gevallen zijn deze middelen echter beperkt door intoleranties en contra-indicaties merendeel veroorzaakt door comorbiditeiten zoals hypertensie, diabetes mellitus of nieraandoeningen. Voor deze complexere groep patiënten bood de ontdekking van interleukin-1* (IL-1*) bij het ziekteverloop van jicht uitkomst, als nieuw target voor geneesmiddelen. In 2013 is IL-1* remmer canakinumab geregistreerd voor de behandeling van acute jicht en wordt het vergoed voor patiënten bij wie de standaard behandelingen niet toepasbaar zijn en wie geconfronteerd worden met meer dan twee jicht aanvallen per jaar. Dit middel wordt echter beperkt door de hoge kosten per behandeling ($> \text{€}10.000$).

Het geneesmiddel anakinra (Kineret), een DNA recombinant IL-1 receptor antagonist, is momenteel geregistreerd voor de behandeling van reumatoïde artritis. Het werkt door de biologische activiteit van de in je lichaam aanwezige ontstekings-eiwitten IL-1* en IL-1* te neutraliseren door competitief de binding van deze eiwitten aan de receptoren te verhinderen. De werkzaamheid en veiligheid van anakinra voor het behandelen van patiënten met acute jicht zijn onderzocht en gerapporteerd in een handvol case series of kleine open label studies. Deze studies zijn de grondslag om de plausibiliteit en klinische belang van anakinra voor het behandelen van acute jicht na te gaan in een grootschalige klinische studie. Het doel is om na te gaan of dit een veilig, toepasbaar, doelmatig en mogelijk effectiever middel zou kunnen zijn voor het behandelen van acute jicht aanvallen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het onderzoek is om de non-inferioriteit van anakinra vergeleken met standaardmiddelen voor het behandelen van acute jichtaanvallen aan te tonen.

Secundaire doelstellingen zijn om de veiligheid te bepalen en doelmatigheid (kosten per quality-adjusted life dag) te vergelijken tussen anakinra en de standaardbehandelingen bij het behandelen van jichtaanvallen. Ook zullen de

klinische uitkomsten bij maand 3 en maand 12 vergeleken worden bij patiënten behandeld met anakinra en standaardbehandelingen en die gestart zijn met urinezuur verlagende therapie.

Onderzoeksopzet

De totale studieduur is 12 maanden. De eerste 3 maanden van het onderzoek is een multi-center gerandomiseerde, dubbelblinde (dummy)-blinded, placebo-gecontroleerde non-inferioriteit trial. De opeenvolgende 9 maanden zal een open-label follow-up studie zijn.

Onderzoeksproduct en/of interventie

200 patiënten gediagnosticeerd met jicht middels kristalbewijs zullen willekeurig verdeeld worden in de verhouding 1:1 tot een van de volgende groepen: 1. 5 dagen lang een anakinra injectie 100mg/dag en standaardbehandeling pil placebo (colchicine, NSAID of prednisolon) 2. Een van de standaardbehandeling (colchicine, naproxen of prednisolon) en 5 dagen lang anakinra injectie placebo. De dose/duur van de standaardbehandelingen is als volgt: - colchicine (verum of placebo): 3 keer/dag 0.5 mg voor 90 dagen - naproxen (verum of placebo): 2 keer /dag 500 mg voor 90 dagen - prednisolon (verum of placebo): 35 mg / dag voor 5 dagen. Colchicine en naproxen hebben een behandelingsduur van 90 dagen omdat zij profylactisch worden gegeven/voortgezet bij het starten van urinezuur verlagende therapie bij baseline. Beide groepen zullen namelijk ook behandeld worden met urinezuurverlagende therapie (standaard zorg) vanaf baseline. Dit zal zijn met allopurinol en indien dit niet mogelijk is dan met febuxostat of benzbromaron. De dose en duur hiervoor is volgens de richtlijnen van de NVR.

Inschatting van belasting en risico

Gedurende 12 maanden zullen patiënten op 6 verschillende tijdstippen vragenlijsten in moeten vullen. Er zal 3 keer bloed geprikt worden. 5 dagen lang zullen patiënten een behandeling ondervinden waarbij ze zichzelf moeten injecteren met een placebo of verum of eventueel een pil placebo moeten innemen. Gedurende een jicht aanval zullen patiënten 7 dagen lang een dagelijkse jicht vragenlijst in moeten vullen. In het kader van diagnostiek ten behoeve van al dan niet deelname aan het onderzoek zullen patiënten (indien nodig) een gewrichtspunctie ondergaan van het aangetaste gewricht.

Mogelijke risico's voor proefpersonen bij inname van anakinra gedurende dit onderzoek zijn:

- * Fysiek ongemak van subcutane injectie
- * Lokale (huid) reactie op de injectieplaats (pijn, ontsteking, roodheid, uitslag)
- * Het krijgen van hoofdpijn
- * Ernstige infecties van de luchtwegen en/of huid
- * Verlaagt aantal neutrofielen, wat kan leiden tot neutropenie

- * Allergische reactie en anafylaxie (angio-oedeem, urticaria en pruritus) op anakinra of andere bestanddelen, waaronder latex
- * mogelijke drug interactie tussen anakinra en urinezuur verlagende therapie
- * Verhoogde leverenzymspiegels
- * Toegenomen totale bloedcholesterolspiegels
- * Trombocytopenie (lage bloedplaatjesspiegel)
- * Gastro-intestinale stoornissen gerelateerd aan lever aandoeningen (misselijkheid, verlies eetlust, gele huid/ogen, donkergekleurde urine, licht gekleurde uitwerpselen)
- * Bij patiënten die behandeld gaan worden met anakinra of prednisolon zou een acute jicht aanval eventueel eerder weer op kunnen treden. Dit is omdat colchicine en NSAIDs worden aanbevolen (door o.a. NVR) als profylaxe bij het starten van urinezuur verlagende therapie ter voorkomen van een nieuwe jicht aanval.

De risico's zullen beperkt blijven doordat patiënten die in aanmerking komen voor deelname aan het onderzoek alsnog uitgesloten zullen worden als ze gecontra-indiceerd zijn voor anakinra of een van de bestanddelen. Ook zullen patiënten met neutropenie of onbehandelde infecties niet worden opgenomen in de studie. Door de strenge in- en exclusie criteria zullen de risico's voor patiënten die deelnemen aan het onderzoek beperkt blijven. Om de veiligheid van de deelnemers te waarborgen gedurende het onderzoek is er ook een veiligheidscommissie (DSMB) samengesteld. Tevens zal er bij het optreden van bijwerkingen/complicaties/AE/SAE actief gesurveilleerd worden door de verschillende centra/reumatologen voor de aard en ernst van de complicaties. Doordat anakinra al vele jaren bij RA patiënten wordt gebruikt, is de veiligheidsprofiel tevens goed bekend. Hierdoor konden de risico's bij gebruik van anakinra goed gedefinieerd worden voor dit onderzoek. RA patiënten kunnen anakinra voor langer periodes (jaren indien nodig) gebruiken waardoor verwacht wordt dat de risico's verbonden aan een 5-daagse anakinra behandeling beperkt zullen blijven. Patiënten die geen profylaxe ontvangen (volgens aanbevelingen) bij het starten van urinezuur verlagende therapie zullen de optimale zorg krijgen voor het behandelen van de acute jicht aanval. Indien nodig zal de patiënt gedeblindeerd worden om de patiënt de meest optimale zorg te kunnen verlenen. De belasting die patiënten zullen moeten ondergaan blijven beperkt doordat vragenlijsten digitaal (via een computer) ingevuld kunnen worden (en zo nodig via een papierenversie). Hierdoor hoeven deelnemers niet extra op bezoek.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Twente (prof. dr. M.A.F.J. van de Laar)

Drienerlolaan 5
Enschede 7522 NB
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Twente (prof. dr. M.A.F.J. van de Laar)

Drienerlolaan 5
Enschede 7522 NB
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)

- * Tenminste 18 jaar oud
- * Getekend toestemmingsformulier
- * Jichtdiagnose op basis van kristalbewijs in primaire gewricht

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Absolute contra-indicatie voor alle beschikbare urinezuur verlagende therapie (allopurinol, febuxostat en benzbromaron)

Contra-indicaties allopurinol: Overgevoeligheid voor de werkzame stof (allopurinol) of voor één van de hulpstoffen (zie hiervoor de officiële productinformatie).

Contra-indicaties febuxostat: Overgevoeligheid voor de werkzame stof (febuxostat) of voor één van de hulpstoffen (zie hiervoor de officiële productinformatie).

Contra-indicaties benzbromaron: Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel (benzbromaron) of voor één van de hulpstoffen (zie hiervoor de officiële productinformatie).

Patiënten met bekende leverziekte. Gelijktijdig gebruik van hepatotoxische geneesmiddelen, in het bijzonder anti-tuberculose agentia. Hepatische porfyrie. Ernstige nierinsufficiëntie (klaring < 30 ml/min). Patiënten met hyperuraturie hoger dan 700 mg/24 uur (= 4,2 mmol/24 uur). Urolithiasis. Acute jichtaanval. ;* Absolute contra-indicatie voor anakinra

Contra-indicaties anakinra: Overgevoeligheid voor de werkzame stof (anakinra) of voor één van de hulpstoffen (citroenzuur watervrij, natriumchloride, dinatriumedetaat-dihydraat, polysorbaat 80, natriumhydroxide, water voor injectie), of voor eiwitten geproduceerd met behulp van E. coli. Anakinra (Kineret) mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (CLcr < 30 ml/minuut). Er mag geen Kineret-behandeling worden begonnen bij patiënten met neutropenie (ANC < 1,5 x 10⁹/l). ;* Aanwezigheid van leveraandoeningen die volgens de behandelende arts deelname aan de studie onmogelijk maken;* Absolute contra-indicatie voor alle 3 mogelijke standaard behandelingen (colchicine, naproxen, prednisolon)

Contra-indicaties colchicine: Overgevoeligheid voor de werkzame stof (colchicine) of voor één van de hulpstoffen (microkrystallijne cellulose (E460), magnesiumstearaat (E470b), lactose, natriumcarboxyzetmeel). Vrouwen in de vruchtbare leeftijd, tenzij doeltreffende anticonceptie-maatregelen worden genomen. Patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen. Patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen.

Contra-indicaties naproxen: Overgevoeligheid voor naproxen of voor één van de hulpstoffen (aardappelzetmeel, lactose, hydroxypropylcellulose (200 CP), magnesiumstearaat, watervrij colloïdaal siliciumdioxide). Naproxen mag ook niet toegediend worden aan patiënten, die na toediening van acetylsalicylzuur of andere prostaglandinesynthetaseremmende middelen een allergische reactie vertoond hebben, zoals astma, rhinitis of urticaria. Ernstige anafylactoïde reacties zijn bij deze patiënten gerapporteerd. Naproxen mag in principe niet toegediend worden aan patiënten met ulceraties van het maagdarmkanaal, gastritis congestiva of gastritis atrophica, maagdarmbloedingen of andere bloedingen zoals cerebrovasculaire bloedingen. Ernstige nierinsufficiëntie.

Contra-indicaties prednisolon: Overgevoeligheid voor prednisolon of één van de andere bestanddelen van de tabletten (lactose, magnesiumstearaat (E470b), siliciumdioxide (E551), aardappelzetmeel, voorverstijfseld aardappelzetmeel, natrium (aardappel)zetmeelglycollaat. Ulcus ventriculi en ulcus duodeni. Acute infectieuze processen, met name virusinfecties en systemische schimmelinfecties. Tropische worminfecties. Toediening na vaccinatie met levend verzwakt virus. Herpes simplex oculi. ;* Patiënt heeft een historie van latex allergie of sensitiviteit;* Actueel gebruik van urinzuur verlagende therapie (tot deze groep behoren allopurinol, febuxostat en benzbromaron) ;* Gelijktijdig gebruik van andere IL-1 middelen (tot andere interleukine-1 therapieën behoren canakinumab en rilonacept);* Patiënt rapporteert geen tot milde jicht gerelateerde pijn;* Zwangere of lacterende vrouwen ;* Vrouwen die verwachten binnen de studie periode (12 maanden) zwanger te worden;* Patiënten met een actieve of terugkerende bacteriële, fungus of virale infectie ;* Patiënten die gebruik maken van tumor necrose factor remmers (tot TNF-remmers behoren: Certolizumab, Golimumab, adalimumab, etanercept, infliximab);* Patiënten die onvoldoende kennis hebben van de

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	24-02-2016
Aantal proefpersonen:	200
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Colchicine 0,5 mg PCH
Generieke naam:	Colchicine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Kineret
Generieke naam:	Anakinra
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Naproxen 500 mg Teva
Generieke naam:	Naproxen
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam:	Prednisolon Teva 30 mg
Generieke naam:	Prednisolon
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Prednisolon Teva 5 mg
Generieke naam:	Prednisolon
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-06-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Twente (Enschede)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-08-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Twente (Enschede)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-02-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Twente (Enschede)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-02-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Twente (Enschede)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-05-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Twente (Enschede)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-07-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Twente (Enschede)

Goedgekeurd WMO

Datum:	11-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Twente (Enschede)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Twente (Enschede)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Twente (Enschede)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Twente (Enschede)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Twente (Enschede)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Twente (Enschede)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Twente (Enschede)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Twente (Enschede)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Twente (Enschede)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	29-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Twente (Enschede)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Twente (Enschede)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Twente (Enschede)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Twente (Enschede)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Twente (Enschede)

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	EUCTR2015-000696-27-NL
CCMO	NL52526.044.15

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 02-04-2019

Datum eerste publicatie onderzoek
18-03-2019