

Induction therapy with Methotrexate and Prednisone in Rheumatoid Or Very Early arthritic Disease;Gerandomiseerde klinische trial bij patienten met recent ontwikkelde artritis ter vergelijking van de DMARD combinatietherapie met prednison en de combinatie therapie met adalimumab, een TNF-blokker.

Gepubliceerd: 15-12-2006 Laatste bijgewerkt: 14-05-2024

Het doel van dit onderzoek is tweeledig:1) De eerste doelstelling van dit onderzoek is het percentage patienten te bepalen met recent gediagnosticeerde reumatoïde artritis of ongedifferentieerde artritis dat klinische remissie bereikt na 4 maanden...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON30362

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IMPROVED

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

reumatoïde artritis - reuma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Abbott, Abbott Laboratories Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: DMARD combinatie therapie, klinische remissie, ongedifferentieerde artritis, reumatoïde artritis

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

1. Het percentage patiënten dat remissie bereikt na 4 maanden en na 1 jaar, gedefinieerd volgens een disease activity score (DAS) < 1.6.

Na 4 maanden: met de combinatietherapie methotrexaat en prednison pulse

Na 1 jaar: na randomisatie in behandelarm : combinatietherapie met prednison of met adalimumab

2. Functionele capaciteit, gemeten volgens de health assessment questionnaire (HAQ) na 1 jaar

3. Radiologische gewrichtsschade: absoluut en progressie vanaf baseline, gemeten via de modified Sharp/van der Heijde score.

Secundaire uitkomstmaten

- MACTAR vragenlijst

- Short Form 36 vragenlijst

- EuroQol vragenlijst
- Time Trade Off techniek
- kosten
- ACR pijnlijk en gezwollen gewrichten (joint count)
- Patient uitkomstmaten gemeten via visual analog scale (VAS)

pijn, ochtendstijfheid, ziekteactiviteit, algemeen welbevinden

- laboratorium metingen: chemisch (nier- en leverfuncties), hematologisch (witte bloedcellen, bloedplaatjes, rode bloedcellen), ontstekingsparameters (C-reactieve proteïne, bezinking), botmarkers, genetisch factoren

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In de afgelopen jaren is veel veranderd in de manier waarop patiënten met reumatoïde artritis (RA) worden behandeld. Disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) worden eerder in het ziekteproces voorgeschreven en vaker in combinaties van middelen, ook met prednison of de nieuwe tumor necrosis factor (TNF)-blokkende middelen. Daarnaast is gebleken dat frequent meten van de ziekteactiviteit dmv een gevalideerde score, de DAS, leidt tot betere suppressie van het ziekteproces. Voor patiënten met RA hebben deze veranderingen geresulteerd in snellere onderdrukking van de ziekteactiviteit, waarmee snellere verbetering van de klachten en functionele capaciteit wordt bereikt, en minder radiologische gewrichtsschade ontstaat, zonder meer bijwerkingen. Ook is in een aantal studies gebleken dat behandeling van patiënten met recent ontstane RA op deze manier meer kans geeft op het bereiken van klinische remissie, zelfs na afbouwen en staken van de medicatie.

Om zo vroeg mogelijk te kunnen starten met DMARD behandeling, om zoveel mogelijk winst te maken, is het nodig RA in een zo vroeg mogelijk stadium te diagnosticeren. Dit is echter moeilijk. De geldende classificatie criteria volgens het American College of Rheumatology (ACR), beschrijven de ziekte in

een redelijk gevorderd stadium en hebben weinig diagnostische waarde in een vroeg stadium. Veel patiënten hebben al gewrichtsschade ontwikkeld wanneer zij aan de classificatiecriteria voldoen, wat aangeeft dat dit moment relatief laat valt. Het is bekend dat ruim 40% van de patiënten met ongedifferentieerde artritis (UA), een inflammatoire artritis die (nog) niet geclassificeerd kan worden, uiteindelijk zal voldoen aan de classificatie criteria voor RA, en in klinische en radiologische eindpunten uiteindelijk niet verschilt van patiënten die zich presenteerden met *full blown* RA. Recent is uit de PROMPT-studie, de eerste gerandomiseerde klinische studie waarin DMARD therapie is gegeven aan patiënten met UA, gebleken dat methotrexaat de diagnose RA volgens de ACR criteria kan uitstellen, en schadeprogressie onderdrukt. Ligt hier de 'window of opportunity' om het ziekteproces fundamenteel te beïnvloeden en zelfs te stoppen? Wellicht kan met combinatietherapie een nog beter resultaat worden behaald.

De meest effectieve combinatietherapieën die de afgelopen jaren in onderzoeken geëvalueerd zijn, zijn diegene die naast methotrexaat prednison of een TNF-blokker bevatten. Zelfs kortdurende interventies met deze combinatietherapieën hebben blijvende effecten op de gewrichtsschade op de lange termijn laten zien. Er is echter nog geen systematische manier van behandelen van recent gediagnosticeerde RA en UA. Een head-to-head vergelijking van een combinatie van DMARDs met prednison en een combinatie van MTX met een TNF-blokker kan inzicht bieden in welke behandeling het meest effectief, is met de minste bijwerkingen en het gunstigste gezondheidseconomische profiel.

De IMPROVED-studie, Induction therapy with Methotrexate and Prednisone in Rheumatoid Or Very Early Arthritic Disease, moet een antwoord geven op bovenstaande vragen. Het is een multicenter, enkel geblindeerd, gerandomiseerde klinische studie bij patiënten met recent gediagnosticeerde RA en UA, waarin twee combinatietherapieën gericht op remissie worden vergeleken.

De hypothese van het onderzoek luidt:

er is een klinisch en statistisch significant verschil in het percentage patiënten dat remissie bereikt ($DAS < 1.6$) en in de functionele capaciteit en in de progressie van de radiologische gewrichtsschade na 1 jaar tussen patiënten behandeld met de combinatietherapie van methotrexaat, prednison, sulfasalazine en hydroxychloroquine en de combinatietherapie van methotrexaat en adalimumab, nadat deze patiënten eerst gefaald hebben op een initiele therapie van 4 maanden methotrexaat een prednison pulse.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is tweeledig:

1) De eerste doelstelling van dit onderzoek is het percentage patiënten te bepalen met recent gediagnosticeerde reumatoïde artritis of ongedifferentieerde artritis dat klinische remissie bereikt na 4 maanden initiele therapie met

methotrexaat en prednison pulse therapie.

2) De tweede doelstelling is te bepalen, als geen remissie is bereikt, welke combinatietherapie meer effectief is in het induceren van klinische remissie na 1 jaar, in het verbeteren van de functionele capaciteit en in het remmen van de radiologische gewrichtsschade: uitbreiden naar de combinatie van methotrexaat, prednison, sulfasalazine en hydroxychloroquine, of switchen naar de combinatie van methotrexaat en adalimumab.

Onderzoeksopzet

Een initiele open parallel prospectief design met eenzelfde behandeling voor alle patienten, bestaande uit methotrexaat en prednison pulse.

Vervolgens in een subgroep van patienten die hiermee niet in remissie komen na 4 maanden:

Gerandomiseerd, enkel geblindeerd, parallel, multicenter klinisch onderzoek ter vergelijking van twee combinatietherapieën met prednison of met adalimumab, een anti-TNF blokker.

Onderzoeksproduct en/of interventie

1) De initiele therapie, die hetzelfde is voor alle patienten is als volgt: methotrexaat opbouwen naar 25 mg/dag en prednison pulse therapie van 60mg/dag afbouwend naar 7,5 mg/dag in 7 weken. Vervolgens methotrexaat 25mg/dag en prednison 7,5 mg/dag gedurende 4 maanden continueren. 2) Na 4 maanden worden de patienten die geen remissie hebben bereikt gerandomiseerd in twee behandelgroepen: A) Uitbreiding van de therapie naar: methotrexaat 25 mg/dag prednison 7,5 mg/dag sulfasalazine 2000 mg/dag hydroxychloroquine 400 mg/dag B) Switchen naar: methotrexaat 25 mg/dag adalimumab injectie subcutaan 40 mg om de week

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor de patienten is als volgt:

Systematisch lichamelijk onderzoek/gewrichtsonderzoek, diverse vragenlijsten, venapuncties, rontgenfoto's handen en voeten elke 4 maanden gedurende 1 jaar, screening op tuberculose en hepatitis B eenmalig bij start van het onderzoek.

Mogelijke risico's hangen met name samen met de bijwerkingen van de middelen die gegeven zullen worden in beide behandelgroepen:

- verhoogde kans op tuberculose of reactivatie van hepatitis B infectie
- verhoogde vatbaarheid voor virus-, bacterie- en schimmelinfecties
- reactie op de plek van injectie zoals roodheid, jeuk.
- allergische reacties zoals hoofdpijn, misselijkheid, duizeligheid,

hartkloppingen, ademhalingsproblemen

- mogelijk verhoogde kans op lymfoom (lymfklierkanker)
- centraal zenuwstelsel: tintelingen, spierstijfheid, beenkramp,

Bijwerkingen meer algemeen:

- maagdarmkanaal: misselijkheid, braken, buikpijn
- huid: uitslag, mondzweren
- bloed: afname van het aantal witte bloedcellen
- leverfunctiestoornissen
- nierfunctiestoornissen
- visusafwijkingen
- hypertensie en hyperglycemie

Combinatietherapieën zoals de combinaties die gebruikt zullen worden in dit onderzoek, hadden niet meer bijwerkingen tot gevolg in eerdere studies, bij een zelfde of betere effectiviteit, ten opzichte van monotherapie. Naast het mogelijke directe voordeel voor de deelnemende patienten, draagt dit onderzoek bij aan wetenschappelijke vooruitgang en het verbeteren van de behandelstrategieën voor patienten met reumatoïde artritis.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
2300 RC Leiden
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
2300 RC Leiden
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)

1. 18 jaar of ouder
2. tenminste 1 gezwollen gewricht
3. tenminste een ander pijnlijk gewricht
4. klachtenduur korter dan 2 jaar
5. diagnose reumatoide artritis volgens ACR criteria of ongedifferentieerde artritis verdacht voor reumatoide artritis door de reumatoloog. Geen criteria voor ongedifferentieerde artritis beschikbaar.
6. niet eerder behandeld met corticosteroiden of disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. eerder therapie met corticosteroiden of DMARDs
2. zwangerschap of zwangerschapswens
3. behandeling met experimentele middelen
4. maligniteit in de laatste 5 jaar
5. beenmerghypoplasie
6. leverfunctiestoornissen $> 3 \times$ normaalwaarden
7. nierfunctiestoornissen, creatinine $> 150 \text{ umol/l}$ of klaring $< 75\%$
8. ongecontroleerde diabetes
9. ongecontroleerde hypertensie
10. geïnfecteerde gewrichtsprothese in afgelopen 3 maanden
11. ernstige infecties zoals hepatitis, pneumonie, pyelonefritis in afgelopen 3 maanden
12. chronische of terugkerende infecties, zoals nierinfectie, of borstinfectie met bronchiectasieën, sinusitis of huidinfectie
13. actieve tuberculosis in de afgelopen 3 jaar, of aanwijzingen voor latente infectie met tuberculosis, gebaseerd op anamnese, lichamelijk onderzoek, PPD huidtest, longfoto
14. actieve hepatitis B infectie in het verleden of aanwijzingen voor latente infectie

15. opportunistische infecties zoals herpes zoster in afgelopen 2 maanden.
16. aanwijzingen voor actieve cytomegalovirus, pneumocystis carinii of atypische mycobacterium infectie
17. gedocumenteerde HIV infectie, AIDS related complex (ARC) of AIDS
18. Multipele sclerose, optische neuritis, of neurologische symptomen verdacht voor demyeliniserende ziekte
19. Hartfalen volgens de New York Heart Association criteria III en IV
20. Alcohol of drugs verslaving
21. Overgevoeligheid voor menselijke immunoglobuline eiwitten of andere bestanddelen van adalimumab
22. Lymfoproliferatieve aandoening waaronder lymfoom of aanwijzingen voor een bestaande lymfoproliferatieve aandoening

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Blindering:	Enkelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	13-03-2007
Aantal proefpersonen:	535
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Humira
Generieke naam:	Adalimumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam:	Methotrexaat
Generieke naam:	Methotrexaat
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Plaquenil
Generieke naam:	Hydroxychloroquine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Prednison
Generieke naam:	Prednison
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Salazopyrine
Generieke naam:	Sulfasalazine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-12-2006
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-08-2009
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2006-006186-16-NL
CCMO	NL15233.058.06
Ander register	volgt

Resultaten

Einddatum onderzoek:	19-10-2015
Totaal aantal deelnemers:	610