

BeSt for kids: Een gerandomiseerde klinische trial om de effectiviteit van verschillende behandelstrategieën te vergelijken bij kinderen met jeugdreuma

Gepubliceerd: 19-06-2012 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Het doel van deze studie is om met behulp van directe vergelijking vast te stellen welke van 3 behandelingsstrategieën het meest effectief en veilig is. Het doel van de behandeling in alle armen is inactieve ziekte. Als dit wordt bereikt (volgens...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38311

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BeSt for kids: vergelijken van behandelstrategieën bij jeugdreuma

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

jeugdreuma, juveniele idiopathische artritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: een farmaceutische firma, Wyeth

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: behandelstrategie, etanercept, juveniele idiopathische artritis, klinische trial

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

I Time to inactive disease: de tijdsduur tot een situatie van geen actieve synovitis, geen actieve uveitis, normale BSE/CRP en geen ziekte activiteit volgens de beoordeling van de behandelend arts bereikt is.

II Time to flare: de tijdsduur tot de ziekte weer opvlamt, gedefinieerd als minimaal 40% verslechtering in 2 van de 6 van de ACR/PRINTO variabelen met niet meer 30 % verbetering van een variabele (zie secundaire uitkomstvariabelen).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksmaten

I PRINTO-score (Pediatric Rheumatology International Trial Organisation), bestaande uit

- 1) beoordeling van de behandelend arts van de ziekteactiviteit
- 2) beoordeling van de ouders/patient van algemeen welbevinden
- 3) functionele status
- 4) het aantal actieve gewrichten
- 5) het aantal beperkte gewrichten
- 6) de bezinking

II de kwaliteit van leven gemeten met de CHQ (Child Health Questionnaire)

III veiligheid: zoals gemeten aan de hand van het aantal (ernstige)

bijwerkingen

IV gewrichtsschade zal worden bepaald aan de hand van rontgenfoto's van de aangedane gewrichten

V kosten van medicatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Juvenile Idiopathische Artritis (JIA) is een heterogene groep van inflammatoire artritiden. Tegenwoordig worden 7 subtypen onderscheiden op basis van klinische symptomen gedurende de eerste 6 maanden van de ziekte. Het merendeel van de patienten heeft oligo- en polyarticulaire JIA. Systemische JIA is een aparte entiteit en patienten met dit subtype zullen niet besproken worden in dit protocol of worden geincludeerd in de studie.

Ondanks vooruitgang in behandelings mogelijkheden gedurende de laatste tien jaar blijkt een aanzienlijk aantal kinderen therapie-refractair. De lange termijn vooruitzichten voor kinderen met JIA is teleurstellend, in veel gevallen leidend tot gewrichtsschade en/of beperkingen in het dagelijks functioneren. Veel kinderen met JIA hebben nog steeds actieve ziekte 10 jaar na het begin van de ziekte waarbij de ziekteactiviteit bovendien doorloopt tot in volwassenheid bij veel patienten. In een longitudinale studie verricht door Wallace et al. met meer dan 400 patienten met JIA met een gemiddelde follow-up van 6.8 jaar werd aangetoond dat minder dan 35% van de patienten, onafhankelijk van het JIA-subtype, een ziektevrije periode had van 12 maanden of langer als de medicatie werd gedisccontinueerd. Echter, anderzijds komt de ziekte bij sommige patienten vrij gemakkelijk in remissie. De lange termijn outcome is onafhankelijk van het JIA subtype: gewrichtsdestructie resulterend in ernstige invaliditeit of blindheid secundair aan uveitis kan optreden bij kinderen met oligoarticulaire JIA, terwijl sommige kinderen met ernstige polyarthritis snel in remissie komen binnen enkele weken als de ingezette medicatie effectief blijkt te zijn. Prognostische factoren ontbreken nog.

Nog onduidelijk is hoe de diverse beschikbare antireumatica in de tijd te positioneren in de dagelijkse praktijk. De traditionele aanpak was om voorzichtig te zijn, waardoor nog (gedeeltelijk) onbekende bijwerkingen van

geneesmiddelen werden vermeden. Hierbij werden de diverse antireumatica stapsgewijs toegepast met een middel tegelijkertijd. Als niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's) na maanden niet effectief bleken werden zogenaamde tweedelijns antireumatica zoals antimalaria middelen, sulfasalazine of methotrexate (MTX) overwogen. Recent wordt een verschuiving waargenomen naar vroegere introductie en meer agressieve combinatie behandeling hoewel vergelijkende trials ontbreken. Een te voorzichtige benadering kan leiden tot "onderbehandeling", met als gevolg schade en permanente invaliditeit. Als het risico op invaliditeit door langdurige ziekte activiteit in aanmerking wordt genomen zou het begrip "verbetering" zoals gedefinieerd met behulp van ACR/PRINTO criteria wel eens een te laag doel kunnen zijn, nu er meer behandelingsopties zijn zoals de biologicals. Zoals aangetoond is in de BeSt studie in patiënten met reumatoïde artritis lijkt er ook voor kinderen met JIA een window of opportunity te bestaan waarin de ziekte het meest gevoelig is voor behandeling en de mogelijkheid bestaat permanente remissie te bereiken. In een recente publicatie werd het bestaan van een dergelijk window of opportunity aangetoond in kinderen met JIA. Als remissie kan worden bereikt in deze vroege fase van de ziekte bestaat de mogelijkheid om de medicatie weer te discontinueren en zo blootstelling aan mogelijke bijwerkingen van geneesmiddelen te bekorten.

Met dit onderzoek willen we aantonen dat vroege agressieve interventie die gericht is op het bereiken van remissie de uitkomst zal verbeteren van kinderen met oligo- en polyarticulaire JIA maar bovendien de kwaliteit van leven van deze kinderen zal verbeteren met een acceptabel risico en kosten.

We hebben gekozen voor een design met randomisatie en slechts een geblindeerde onderzoeker om het protocol in de dagelijkse praktijk te kunnen uitvoeren gedurende enkele jaren.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is om met behulp van directe vergelijking vast te stellen welke van 3 behandelingsstrategieën het meest effectief en veilig is.

Het doel van de behandeling in alle armen is inactieve ziekte. Als dit wordt bereikt (volgens de definitie van Wallace) gedurende tenminste 6 maanden zal alle medicatie worden afgebouwd en gestopt. Om overbehandeling te vermijden bij kinderen met oligoarticulaire JIA met name bij initieel etanercept zal de vereiste duur van inactieve ziekte voor die patiënten drie maanden zijn.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een multicenter, gerandomiseerde, enkel geblindeerde klinische trial met 2 jaar follow-up met 3 behandelarmen waarin vergeleken worden "time to inactieve ziekte" en "time to flare" bij nieuwe patiënten met JIA en een indicatie voor een tweedelijns antireumaticum, die als initiële therapie gaan krijgen:

I sulfasalazine

sulfasalazine 50 mg/kg/dag (opklimmend naar volledige dosering in 4 weken)

bij toxiciteit of ineffectiviteit:

methotrexate (+ foliumzuur)

* stap 1: 10 mg/m²/week MTX po/sc

* stap 2: 15 mg/m²/week MTX po/sc, maximum dosering 25 mg sc

bij toxiciteit of ineffectiviteit:

etanercept 0,8 mg/kg/ eenmaal per week (maximum 50 mg/week)(+ 10 mg/m²/week MTX po/sc)

bij ineffectiviteit: 3 maanden dubbele dosering (maximum 50 mg/week)

bij ineffectiviteit: beslissing aan behandelend arts

II methotrexate + prednison overbrugging

methotrexate + prednison overbrugging (0,5 mg/kg/dag)

* stap 1: 10 mg/m²/week MTX po/sc

* stap 2: 15 mg/m²/week MTX po/sc, maximum dosering 25 mg sc

bij toxiciteit of ineffectiviteit

etanercept 0,8 mg/kg/ eenmaal per week (maximum 50 mg/week)(+ 10 mg/m²/week MTX po/sc)

bij ineffectiviteit: 3 maanden dubbele dosering (maximum 50 mg/week)

bij ineffectiviteit: beslissing aan behandelend arts

III etanercept + MTX

etanercept 0,8 mg/kg/eenmaal per week (maximum 50 mg/week)

+ lage dosering methotrexate (10 mg/ m²/week po/sc)

bij ineffectiviteit: 3 maanden dubbele dosering (maximum 50 mg/week)

bij ineffectiviteit: beslissing aan behandelend arts

Intra-articular steroids toegestaan. Prednison overbrugging (0,5 mg/kg/dag) gedurende 6 weken is toegestaan als dit klinisch noodzakelijk is

Onderzoeksproduct en/of interventie

randomisatie over de drie verschillende therapiearmen zoals beschreven onder "onderzoeksopzet"

Inschatting van belasting en risico

Alle middelen die in deze studie gebruikt worden maken onderdeel uit van de standaardbehandeling van JIA als er een indicatie bestaat voor een tweedelijs antireumaticum. Niet de effectiviteit of toxiciteit van de individuele middelen zijn onderwerp van studie maar het moment dat zij worden toegepast.

Kinderen met oligoarticulaire JIA die actieve gewrichtsontsteking hebben ondanks het gebruik van NSAIDs en/of intra-articulaire steroïden worden op dit moment behandeld met sulfasalazine of methotrexaat en zullen in deze studie ook gerandomiseerd kunnen worden in de arm met initieel etanercept. Ook al zou dit beschouwd kunnen worden als een agressieve behandeling vinden wij dit gerechtvaardigd wetende dat de vooruitzichten voor kinderen met JIA zeer variabel zijn en dat kinderen met oligoarticulaire JIA ook het risico lopen op langdurige ziekteactiviteit leidende tot gewrichtsschade en invaliditeit. Een bijkomend voordeel voor kinderen met dit subtype is dat het merendeel snel remissie zal bereiken, waardoor het mogelijk zal zijn de medicatie snel af te bouwen en te stoppen.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

alle nieuwe patienten met oligoarticulaire JIA (persistent en extended subtype), RF negatieve polyarticulaire JIA en juveniele arthritis psoriatica volgens de ILAR classificatie
diagnos gesteld tussen 2-16 jaar

onder behandeling in een van de Nederlandse kinderreumatologie centra
met maximaal 18 months symptoms

patienten met polyarthritis met actieve ziekte met een indicatie voor een DMARD

patienten met oligoarthritis met een indicatie voor een DMARD (n.l. met actieve ziekte
ondanks 4 maanden NSAIDs en/of intra-articulaire glucocorticoiden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

systemische JIA, RF positieve JIA, JIA met enthesitis, unclassified JIA

eerdere behandeling met DMARDs of biologicals

bekende contraindicatie voor een van de gebruikte middelen

beenmerg hypoplasie

een gecompromiteerd immuun systeem

sepsis of risico op sepsis

Zie blz 14 van het protocol

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Blinding:	Enkelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	08-10-2009
Aantal proefpersonen:	90
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	NL25003.058.09