

Infliximab top-down behandeling van ziekte van Crohn bij kinderen

Gepubliceerd: 12-07-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Het doel van het onderzoek is het vaststellen van de effectiviteit en veiligheid van 'top-down' IFX behandeling in matig tot ernstige ziekte van Crohn op kinderleeftijd.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Maagdarmselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39629

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Infliximab top-down behandeling van ziekte van Crohn bij kinderen

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Inflammatoire darmziekten, ziekte van Crohn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: ZonMw

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: infliximab, Kinderleeftijd, Top-down, Ziekte van Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is steroïdvrĳe en biologicalvrĳe remissie bij 52 weken.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten zijn mucosaal herstel bij 10 weken vastgesteld middels endoscopie. Endoscopie bij 52 weeks zal overwogen worden om de mate van mucosaal herstel te onderzoeken als er sprake is van persisterende klachten.

Faecaal calprotectine zal bepaald worden bij week 10, 52 en bij exacerbatie als een exploratie eindpunt. Andere secundaire eindpunten zijn duur van klinische remissie en klinische respons vastgesteld door de ziekteactiviteit score index PCDAI vanaf inductie, aantal exacerbaties, preventie van complicaties (fistels, stricturen, noodzaak voor chirurgie), groei, cumulatief gebruik van steroïden en IFX en verlies van IFX respons. Bij patiënten met fistelvorming vanaf diagnose is respons gedefinieerd als reductie van of minstens 50 % vanaf uitgangssituatie qua aantal drainerende fistels bij 52 weken.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ziekte van Crohn is een ongeneeslijke, beperkende inflammatoire darmziekte die zich bij 25% van alle Crohn patiënten reeds op kind of adolescentenleeftijd manifesteert. Bij ziekte van Crohn is levenslang medicatie nodig en de ziekte gaat vaak gepaard met ernstige complicaties.

De toepassing van tumor necrose factor (TNF) blokkers heeft het beleid ten aanzien van ziekte van Crohn drastisch gewijzigd. Infliximab (IFX) is de enige TNF blokker die geregistreerd is voor de behandeling van pediatrische ziekte van Crohn. Momenteel is IFX gebruik gereserveerd voor patiënten waarbij conventionele therapie (zoals azathioprine) gefaald heeft. In plaats van deze 'step-up' benadering, is de 'top-down' benadering, waarbij IFX geïntroduceerd

wordt in een vroeg stadium van de ziekte waarin mogelijk betere respons is op immuunmodulatie, potentieel effectiever. Bij immuunmodulator naïve volwassen patiënten is al aangetoond dat 'top-down' IFX behandeling in staat is het natuurlijke beloop van de ziekte positief te beïnvloeden. 'Top-down' IFX op kinderleeftijd kan het ontstaan van stricturen en/of fistels waarvoor chirurgisch ingrijpen noodzakelijk is mogelijk voorkomen of uitstellen. bij kinderen zijn farmacokinetische and -dynamische data betreffende IFX schaars. Mucosaal herstel, in kaart gebracht door endoscopy, voorspelt een positieve uitkomst bij volwassen Crohn patiënten.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is het vaststellen van de effectiviteit en veiligheid van 'top-down' IFX behandeling in matig tot ernstige ziekte van Crohn op kinderleeftijd.

Onderzoeksopzet

De onderzoeksopzet is een internationale open-label gerandomiseerde gecontroleerde trial in 3 academische centra in Nederland, 1 algemeen ziekenhuis in Nederland, 1 academisch centrum in Brussel, België en 1 academisch centrum in Rome, Italië.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden gerandomiseerd naar 'top-down' IFX behandeling of conventionele 'step-up' behandeling. a. Behandelingsarm 1: 'Top-down' IFX behandeling bestaand uit 5 IFX infuzen van 5 mg/kg (IFX inductie bij week 0, 2 en 6, gevolgd door 2 onderhouds infusies elke 8 weken) gecombineerd met orale azathioprine (AZA) 2-3 mg/kg, eenmaal daags als onderhoudsbehandeling. IFX zal gedisccontinueerd worden na 5 IFX infusies, terwijl AZA wordt gecontinueerd. b. Behandelingsarm 2: Step-up behandeling bestaand uit conventionele inductie behandeling zijnde prednisolon oraal 1 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal daags gedurende for 4 weken, waarna prednisolon gedurende 6 weeks wordt afgebouwd tot stop, gecombineerd met azathioprine (AZA) 2-3 mg oraal, eenmaal daags, als onderhoudsbehandeling. Patiënten die niet reageren op deze therapie worden behandeld met IFX inductie en vervolgens IFX onderhoudsbehandeling. c. In beide behandelingsarmen wordt IFX ge/herstart in het geval van een ziekte exacerbatie (ziekte activiteit score index > 30 of toename van deze index met 1 5 of meer). Patiënten die starten met IFX zullen behandeld worden met IFX inductie gevolgd door onderhoudstherapie, zijnde elke 8 weken een IFX infuus. Patiënten die herstarten met IFX zullen behandeld worden met IFX onderhoudstherapie, zijnde elke 8 weken een IFX infuus (voorafgegaan door re-inductie op indicatie, afhankelijk van de noodzaak hiertoe, beoordeeld door de behandelend arts). Patiënten met verlies van respons op IFX zullen een geïntensifieerd behandelingsschema krijgen door het interval te verkorten tot 6 weken en/of de dosis te verdubbelen naar 10 mg/kg.

Inschatting van belasting en risico

De voornaamste belasting voor de studie participanten is de intraveneuze infusie van infliximab (5 mg/kg in 2 uur; totaal 5 maal) voor patiënten in de top-down arm en het ondergaan van een coloscopie in week 10 voor alle patiënten. de gestandaardiseerde studie vervangen reguliere visites en bloedafnames worden gecombineerd met reguliere bloedafnames, waardoor dit een minimale belasting is.

Het voordeel van de zogeheten top-down behandeling is mogelijke preventie van complicaties zoals groeivertraging, fistel- en/of strictuurvorming waarvoor chirurgisch ingrijpen noodzakelijk is. Het voordeel van de coloscopie is het in kaart brengen van mucosale genezing, waarvan bij volwassen Crohn patiënten aangetoond is dat de aanwezigheid hiervan een gunstige prognose voorspelt.

Mogelijke risico's zijn de zorgen dat infliximab (en andere anti-TNF medicatie) mogelijk het risico op het ontwikkelen van een maligniteit vergroot. Een speciaal type lymfoom, het hepatosplenisch T-cel lymfoom is bij 22 inflammatoire darmziekte patiënten en behandeling hiervoor wereldwijd in de literatuur vermeld (zie E9).

Gezien de grote zeldzaamheid en de veelvoudige complicaties die optreden bij niet of onvoldoende gecontroleerde inflammatoire darmziekte, lijkt het voordeel van de behandeling op te wegen tegen het potentiële risico.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr Molewaterplein 60
Rotterdam 3000 CB
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr Molewaterplein 60
Rotterdam 3000 CB
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)

Kinderen (leeftijd 3-17 jaar) met nieuw gediagnosticeerde ziekte van Crohn met matig tot ernstige ziekteactiviteit gedefinieerd als een PCDAI (pediatrische ziekteactiviteitscore) ≥ 30 na diagnosestelling van ziekte van Crohn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten waarbij de ziekteactiviteit beperkt is tot het ileo-coecaal gebied, patiënten met indicatie voor direct chirurgisch ingrijpen, een symptomatische stenose of strictuur in darm ten gevolge van littekenvorming, een positieve mantouxtest of x-thorax verdacht voor tuberculose of maligniteit. Patiënten waarbij al medicatie voor de ziekte van Crohn gestart is.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	02-01-2013
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Remicade
Generieke naam:	infiximab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2013
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2014
Soort:	Amendement
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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2012-000645-13-NL

NL39203.078.12