

Behandeling klinisch verdachte gewrichtspijn om progressie naar reumatoïde artritis te voorkomen.

Gepubliceerd: 01-12-2014 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Onderzoeken of behandeling van patiënten met verdachte gewrichtspijnklachten en tekenen van gewrichtsontsteking op de MRI de ontwikkeling van RA voorkomt.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50483

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TREAT EARLIER

Aandoening

- Overige aandoening
- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

gewrichtspijn, Klinisch verdacht gewrichtspijn

Aandoening

gewrichtsaandoeningen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Zon Mw

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Klinsche verdacht gewrichtspijn, MRI positief van subklische gewrichtsontsteking, Vroege behandeling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Frequentie van klinische artritis volgens de ACR 2010 criteria voor RA of ongeclassificeerde artritis met een SJC ≥ 2 gewrichten, beiden langer dan 2 weken bestaand.

Co-primaire uitkomst is het percentage van patienten in DMARD-vrije sustained remissie na 2 jaar (DMARD-vrije sustained remissie is de persisterende afwezigheid van klinisch detecteerbare synovitis).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn:

- Percentage van patienten met vermindering van symptomen
- Functionele mogelijkheden
- Veranderingen in de kwaliteit van leven
- Werkverlies (verzuim), presenteïsme, werkgerelateerd financieel verlies
- Veranderingen in Sharp van der Heijde scores van de hand en voet x-rays
- Adverse events
- Kosten-effectiviteit

Exploratieve eindpunten

- Vermindering in MRI ontsteking in vergelijking tot baseline MRI
- Signatures van immune responses (zoals karakteristieken van het ACPA response en ander post-translational modificaties zoals anti-carbamylated protein antibodies) en ontsteking responses zoals gedefinieerd door de analyse van serum- en perifere bloedcel-subsets (RNA-expressie profilering) en proteomica.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Reumatoïde artritis (gewrichtsreuma, RA) komt bij 1% van de bevolking voor. De behandelresultaten zijn de afgelopen jaren sterk verbeterd en er treedt minder gewrichtsschade op dan voorheen. RA is echter nog steeds een chronische ziekte waarbij patiënten altijd medicijnen moeten gebruiken en desondanks pijn kunnen hebben en dagelijkse activiteiten minder goed kunnen doen, waaronder hun werk. Verlies van productiviteit (minder uren kunnen werken) ontstaat vroeg; als de diagnose wordt gesteld is al 40-60% van de patiënten minder gaan werken. Kortom RA is nog steeds een chronische ziekte die veel last veroorzaakt.

We stellen hier een onderzoek voor dat wil uitzoeken of het ontstaan van RA voorkomen kan worden met een relatief korte behandeling. We willen dat uitzoeken bij mensen met gewrichtspijn en tekenen van ontsteking van hand- of voetgewrichten op een MRI-scan. Eerder onderzoek liet zien dat zij een verhoogde kans hebben RA te krijgen.

De volgende feiten en bevindingen vormen de basis van dit onderzoek.

(1) Een gezwollen, ontstoken gewricht is, anders dan voorheen werd gedacht, niet het begin van RA. Ontstekingsfactoren en antistoffen in het bloed kunnen al maanden tot jaren verhoogd aanwezig zijn vóór het begin van klachten. Patiënten hebben vaak ook een fase van pijnklachten waarbij er met het klassieke gewrichtsonderzoek nog geen ontsteking vast te stellen is. Ons onderzoek richt zich op deze pijnfase. Op basis van de aard van de klachten kan de reumatoloog al wel een vermoeden hebben dat er sprake is van een vroege fase van RA; we noemen dit *Clinically Suspect Artralgia*. De afgelopen jaren hebben we MRI-scans gemaakt van hand- en voetgewrichten van patiënten met CSA. We zagen dat ongeveer de helft van deze patiënten ontsteking op de MRI heeft (dit wordt subklinische ontsteking genoemd). Van deze patiënten ontwikkelde 35% binnen een half jaar RA. Patiënten met klinisch verdachte gewrichtspijnklachten (CSA) en ontsteking op de MRI hebben dus een verhoogde kans op RA.

(2) Uit vele onderzoeken is gebleken dat hoe eerder RA behandeld wordt met een

antireumatisch middel (een DMARD), hoe groter de kans is dat mensen deze medicatie kunnen stoppen zonder dat de ziekte terugkomt. Waarschijnlijk hebben medicijnen in deze vroege fase meer effect omdat de ziekte nog niet *uitgerijpt* is. Heel vroeg behandelen is dus belangrijk. Omdat het nu mogelijk is om patiënten die een verhoogde kans hebben op RA in een preklinische fase te herkennen, is het nu voor het eerst mogelijk om te onderzoeken of RA kan worden voorkómen als er gestart wordt met DMARD medicatie voordat er zichtbare tekenen van RA zijn. Als dat zo blijkt te zijn, kan een vroege en relatief korte behandeling veel pijn, functieverlies en jarenlang medicatie gebruik voorkomen.

Doel van het onderzoek

Onderzoeken of behandeling van patiënten met verdachte gewrichtspijnklachten en tekenen van gewrichtsontsteking op de MRI de ontwikkeling van RA voorkomt.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter dubbel geblindeerd en gerandomiseerd onderzoek waarin 230 patiënten behandeld zullen worden met ofwel een intramusculaire (in de bilspeer) injectie corticosteroïden gevolgd door methotrexaat tabletten (opbouw dosis tot 25 mg/week) ofwel een placebo injectie en placebo tabletten. Na 1 jaar wordt de medicatie gestaakt en volgt er een jaar van nacontrole. Wie in de loop van het onderzoek gewrichtsontsteking krijgt waarbij de diagnose RA gesteld wordt stopt met de studie en krijgt methotrexaat of andere antireumatische middelen zoals de behandelend reumatoloog nodig vindt. Na 2 jaar wordt het aantal patiënten dat RA gekregen heeft vergeleken tussen beide groepen. Daarnaast wordt onderzocht of er na twee jaar verschillen zijn in het aantal patiënten dat nog DMARDs nodig heeft, in het dagelijks functioneren en in het verlies van betaald werk.

Dit eerste deel van het onderzoek duurt 2 jaar en is een placebo-gecontroleerde studie waarin zowel artsen als patiënten niet weten of ze het studiemedicatie of placebo hebben gehad. Op het moment dat alle deelnemers de 2 jaar van het onderzoek hebben doorlopen, zal bekend worden wie echte medicatie had en wie placebo (*nep medicatie*). Wij kunnen dan vergelijken of de mensen met echte medicatie na 2 jaar minder vaak de RA kregen.

Daarna wordt nog eenmalig gevraagd om een vragenlijst in te vullen, 5 jaar na start van de studie. Met dit vervolgonderzoek willen we kijken of er effecten zijn, met name op het gebied van dagelijks functioneren (thuis en op het werk), gewrichtsklachten en medicatie-gebruik over een periode van 5 jaar.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Bij start studie randomisatie (1:1) voor behandeling met 1 IM injectie 120 mg depo-medrol, gevolgd door 12 maanden Methotrexaat per os (25 mg per week) of 1 malige placebo injectie IM gevolgd door 1 jaar placebo tabletten.

Inschatting van belasting en risico

Zoals hierboven beschreven hoeven patiënten niet extra voor de studie terug te komen. Er is veel ervaring met de medicatie omdat het de eerste keus is voor RA. Conform de Nederlandse richtlijnen voor methotrexaat gebruik worden patiënten gevraagd om regelmatig bloed te prikken (eerste drie maanden om de maand, dan om de 3 maanden). Mede door deze controle is het risico op bijwerkingen klein. Indien er bijwerkingen optreden (in het bloed of als medicatie niet goed wordt verdragen) wordt de dosis verminderd. De steroïd injectie is eenmalig, in een lage dosis. Er zijn geen schadelijke effecten bekend voor de lange termijn.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
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. Leeftijd ≥ 18 jaar
2. Patienten met klinisch verdacht gewrichtspijn in de klein hand en voet gewrichten minder dan 1 jaar bestaand, verdacht om reumatische artritis te worden
3. Positieve MRI van de extremiteiten voor subklinische ontsteking
4. In staat om informed consent te geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Aanwezigheid van symptomen die verdacht voor een andere diagnose dan RA
2. Aanwezigheid of historie van schijnbare artritis
3. Eerder of huidige behandeling met DMARD's of corticosteroiden
4. Contraindicatie voor MRI
5. Zwanger of de wens om zwanger te worden, geven van borstvoeding
6. Beenmerg hypoplasie
7. Verhoogde leverenzymen (ASAT, ALAT >3 keer de normale waarde)
8. Serum kreatinine waarden >150 $\mu\text{mol/l}$ of geschatte klaring van $<60\%$
9. Ernstige infecties zoals hepatitis, pyelonefritis in de afgelopen drie maanden of chronische infectieziekten zoals chronische borstinfecties met bronchiëctasie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 16-04-2015
Aantal proefpersonen: 230
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Depomedrol
Generieke naam: Methylprednisolon
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: Placebo
Generieke naam: Placebo

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-12-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-03-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-03-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-07-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-01-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-03-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-02-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-03-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-07-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-09-2024
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	EUCTR2014-004472-35-NL
CCMO	NL51205.058.14

Resultaten

Einddatum onderzoek: 10-10-2024
Datum resultaten gemeld: 24-10-2024
Totaal aantal deelnemers: 236

Datum eerste publicatie onderzoek

24-10-2024