

Multi-center, gerandomiseerd, open-label, geblindeerd eindpunt, studie van corticosteroiden en intraveneuze immunoglobuline (IVIG) en asperine, versus IVIG en asperine voor preventie van coronair aneurysma (CAA) bij de ziekte van Kawasaki (KD)

Gepubliceerd: 25-08-2021 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

Het overkoepelende doel is om de behandeling van KD bij kinderen / adolescenten in heel Europa te optimaliseren. KD-CAAP zal de hypothese testen dat onmiddellijke aanvullende behandeling met corticosteroiden wordt toegevoegd aan IVIG en aspirine zal...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50876

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

KD CAAP

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen
- Aneurysmata en arteriae dissecantia

Synoniemen aandoening

ziekte van Kawasaki

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: University college London

Overige ondersteuning: EU geld

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Corticosteroïde behandeling, Diagnostische biomarker, Kransslagaderaneurysmata, Ziekte van Kawasaki

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

KD-CAAP zal twee co-primaire uitkomstmaten hebben op basis van herhaalde echocardiografie

uitgevoerd in week 1, 2, 6 en 12 weken:

(i) Elke gedocumenteerde CAA binnen de 12 weken na de follow-up van het onderzoek.

(ii) Een gemiddelde schatting over week 1, 2 en 6 van de maximale Z-score van de inwendige diameters van de proximale rechter kransslagader of links anterieur aflopend

kransslagader, aanpassing voor reddingsbehandeling (om de werkzaamheid van corticosteroïden te onderzoeken).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomsten van de werkzaamheid:

(i) Op elk van de weken 1, 2, 6 en 12 afzonderlijk, de maximale coronaire Z-score

(ii) CAA uitsluitend gedefinieerd door een luminale interne diameter z-score

van $\geq 2,5$

(iii) Het ontvangen van een rescuebehandeling

(iv) Ontvangst van een tweede dosis IVIG

(v) Duur van koorts na enrolment (tijd tot temperatuur $< 38^{\circ} \text{C}$)

(vi) Dagelijkse serumconcentraties van CRP van dag 1-5, en 1 en 2 weken, na enrolment en tijd tot normalisatie van CRP ($\leq 10 \text{ mg / l}$)

(vii) Duur van ziekenhuisopname

Secundaire resultaten op het gebied van veiligheid

(viii) Ernstige ongewenste voorvallen, waaronder sterfgevallen

(ix) Graad 3 of 4 bijwerkingen

(x) Klinische bijwerkingen van elke graad die verband houden met IVIG, aspirine of corticosteroiden

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Kawasaki (KD) is een acute, zelflimiterende inflammatoire vasculitis die voornamelijk voorkomt in de middelgrote slagaders, met name de kransslagaders die coronaire aneurysma's (CAA) veroorzaken. KD is momenteel de meest voorkomende oorzaak van verworven hartaandoeningen bij kinderen in hoog inkomen landen. KD veroorzaakt CAA bij 15-25% van de onbehandelde patiënten, terwijl 2-3% van de onbehandelde gevallen overlijdt als gevolg van coronaire vasculitis. Coronaire vasculitis kan acute myocardiale events veroorzaken in de vroege stadia van de ziekte, leidend tot een hartinfarct of zelfs de dood. Late morbiditeit kan ook het gevolg zijn van late KD-vasculopathie, een proces waarbij hermodellering volgt op de acute ontstekingsgebeurtenis, verschillend van atherosclerose, maar uiteindelijk leidend tot coronair vasculair insufficiëntie en late cardiale gebeurtenissen. Met name omdat meer kinderen met KD overleven, de ziekte in de volwassenheid, een belangrijke oorzaak is van langdurige hartziekte op volwassen leeftijd en

vereist rigoureuze follow-up, vooral voor mensen met CAA, om het risico op myocardischemie te verminderen en infarct.

De ziekte heeft een wereldwijde verspreiding met een mannelijk overwicht (verhouding man: vrouw van 1,5: 1), seizoensgebondenheid en incidentele epidemieën. KD komt vaker voor bij Japanse kinderen (308 / 100.000 jonger dan vijf jaar). Een verhoogde incidentie van KD wordt ook waargenomen bij Japanse en andere Aziatische kinderen die in Noord-Amerika en Europa wonen, suggereren een genetische bijdrage. In de VK, bleek uit een recent direct epidemiologisch onderzoek van de Britse pediatrie-surveillance-eenheid (2013-2015) dat de incidentie van KD in het VK en Ierland 4,55 / 100.000 kinderen onder de 5 jaar was, wat vertegenwoordigt een lichte stijging sinds de laatste survey in 1990. Terwijl de meeste gevallen dat wel waren Kaukasisch, KD in het VK is oververtegenwoordigd in Chinese of Japanse Aziaten en zwarte Afrikanen. Andere recente studies hebben een hogere incidentie van KD aangetoond bij 25 / 100.000 kinderen <5 jaar in de VS.; en 5,5 / 100.000 kinderen <5 jaar in Skane, Zweden. De mortaliteit van KD verschilt per populatie: 0,015% in Japan; 0,17% in de VS en 0,36% in het VK.

Doel van het onderzoek

Het overkoepelende doel is om de behandeling van KD bij kinderen / adolescenten in heel Europa te optimaliseren.

KD-CAAP zal de hypothese testen dat onmiddellijke aanvullende behandeling met corticosteroiden wordt toegevoegd aan IVIG en aspirine zal CAA-percentages bij niet-geselecteerde KD-patiënten in heel Europa verlagen in vergelijking met IVIG en aspirine alleen.

Het primaire doel van de KD-CAAP-studie is daarom om vast te stellen:

1. de effectiviteit en werkzaamheid van aanvullende corticosteroidtherapie in combinatie met IVIG / aspirine voor

preventie van CAA bij niet-geselecteerde patiënten met KD in heel Europa;

Secundaire doelen zijn:

2. de veiligheid van aanvullende corticosteroidtherapie in combinatie met IVIG / aspirine ter preventie van CAA

in KD;

3. of aanvullende therapie met corticosteroiden de duur van koorts en de duur van

ziekenhuisopname voor patiënten met KD;

4. de incrementale kosteneffectiviteitsratio voor corticosteroidtherapie, uitgedrukt als de kosten per

QALY heeft gewonnen uit gegevens over kosten en nutsvoorzieningen die zijn gemeten via formulieren voor het gebruik van hulpbronnen en de Child Health Utility 9D-vragenlijst.

5. de bruikbaarheid van de Pediatric Glucocorticoid Toxicity (pGTI) tool om corticosteroidtoxiciteit te beoordelen.

KD-CAAP zal daarom een **bewijsbasis ontwikkelen die Europeanen rechtstreeks en

definitief zal informeren
richtlijnen voor de behandeling van KD, die momenteel alleen gericht zijn op corticosteroïden bij patiënten
geacht hoog risico te zijn op basis van pragmatische, consensus, maar niet-evidence-based klinische kenmerken die dat wel waren
geformuleerd als voorlopige maatregel in afwachting van klinische proeven buiten Japan (zoals KD-CAAP) [5].
Daarom zullen de resultaten buiten het onderzoek een directe invloed hebben op de Europese klinische richtlijnen voor de
behandeling van KD, en zal sindsdien waarschijnlijk ook internationale impact hebben buiten Europa
gegevens uit Rusland en de VS suggereren ook slechte resultaten met alleen IVIG.

Onderzoeksopzet

Multi-center, gerandomiseerd, open-label, geblindeerd eindpunt beoordeeld onderzoek met parallelle groepen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten zullen intraveneus immunoglobuline (IVIG) krijgen van 2 g / kg, gegeven volgens de standaard zorg; en aspirine in een dosis van 40 mg / kg / dag totdat de patiënt koortsvrij is voor ten minste 48 uur, daarna 3-5 mg / kg / dag gedurende ten minste 21 dagen nadat de koorts is verdwenen zoals per zorgstandaard. Patiënten zullen worden gerandomiseerd naar: > Controlegroep: geen aanvullende eerste behandeling > Experimentele groep: aanvullend oraal prednisolon van 2 mg / kg / dag of intraveneus methylprednisolon 1,6 mg / kg / dag als oraal prednisolon niet wordt verdragen. In beide groepen worden patiënten beoordeeld op dag 2 (+/- 12 uur) en krijgen ze een tweede dosis van IVIG als ze CRP > 50% van de baseline hebben en nog steeds > 10 mg / L, OF temperatuur (T) $\geq 38^{\circ} \text{C}$. Op dag 5 (+/- 12u) wordt het verdere behandeling weer bepaald door temperatuur en CRP: (i) Als CRP $\leq 10 \text{ mg / L}$ en T $< 38^{\circ} \text{C}$, is geen verdere aanvullende behandeling vereist. Aspirine moet worden voortgezet zoals hierboven beschreven, en kinderen / adolescenten in het experimentele groep zou moeten beginnen met het afbouwen van corticosteroïden. (ii) Als CRP > 10 mg / L (ongeacht de temperatuur) of T $\geq 38^{\circ} \text{C}$ een rescuebehandeling moet zijn ter beoordeling van de lokale onderzoeker.

Inschatting van belasting en risico

1. IVIG is veilig en standaardzorg. Bijwerkingen zijn over het algemeen zeldzaam, omkeerbaar en mild. Risico op van bloedproducten afkomstige infectie is minimaal met moderne screening en verwerking van IVIG, en aangezien patiënten dit hoe dan ook krijgen voor KD, bestaat er geen extra risico van de proef. Voordeel is preventie van coronaire aneurysma's die levenslange gevolgen zouden hebben,

zoals bewezen

door meta-analyses.

2. Aspirine is veilig en standaardzorg. Bijwerkingen zijn over het algemeen zeldzaam, omkeerbaar en mild. Risico

van gastro-intestinale bloeding is minimaal bij kinderen bij dosis en duur gebruikt voor KD, en sindsdien

patiënten krijgen dit sowieso voor KD, er bestaat geen extra risico voor deze studie. Voordeel is het voorkomen van aneurysma's van de kransslagader bij toediening met IVIG, wat levenslange gevolgen zou hebben,

zoals bewezen door meta-analyses.

3. Prednisolon is de standaardbehandeling voor gevallen met een hoog risico in Europa, zoals benadrukt in de Europese Unie

consensus SHARE-richtlijn en veel patiënten krijgen dit voor KD, ook al is dat zo een zekere mate van evenwicht (en dus de noodzaak van de studie). Eventuele bijwerkingen bij de doses en de gebruikte duur is minimaal en een gedetailleerd informatie wordt gegeven in de preofpersoneninformatie.

Beperking hiervan is het gebruik van protonpompremmers en nauwlettend toezicht op bijwerkingen met behulp van de pediatrische glucocorticoïde toxiciteitsindex. Clinici gebruiken al prednisolon voor veel pediatrische indicaties.

4. Ondanks een aantal vergelijkende en niet-vergelijkende studies die de impact van steroïden in KD, deze potentieel zeer effectieve behandeling wordt niet vaak gebruikt voor de behandeling van KD. er wordt verondersteld dat de voordelen zullen opwegen .

5. Epidemiologische gegevens suggereren slechtere resultaten van CAA voor kinderen jonger dan 1 jaar, maar

er blijft aanzienlijke onenigheid over het gebruik van corticosteroïden in deze leeftijdsgroep,

daarom is deelname van deze patiënten in dit onderzoek nog steeds

gerechtvaardigd. Randomisatie zal zijn

gestratificeerd om een **gelijk aantal kinderen <1 jaar in elke gerandomiseerde groep te garanderen.

6. Aangezien er geen diagnostische test voor KD is, is de diagnose gebaseerd op klinische criteria. De opname

criteria voor het onderzoek maken het mogelijk dat patiënten met onvolledige gevallen van KD in het onderzoek worden opgenomen

veel patiënten (vooral zuigelingen jonger dan 12 maanden) hebben enkele maar niet alle

klinische kenmerken van KD, maar lopen mogelijk nog steeds een hoog risico op CAA.

7. Er is een minimaal risico van de algehele protocolbehandeling boven de routinematige klinische zorg, omdat alle

patiënten worden actief behandeld met IVIG en aspirine. Daarnaast duidelijke criteria voor rescue behandeling zijn ingebouwd in de studie voor zowel de controlegroep als de experimentele groep.

8. Alle kinderen zullen nauwlettend worden gevolgd, zodat bijwerkingen op zijn

vroegst worden opgemerkt en passende maatregelen genomen kunnen worden. Een gedetailleerde risicobeoordeling werd uitgevoerd door de MRC CTU bij UCL voorafgaand aan de start van de proef, die het vereiste niveau van monitoring zal informeren en het aandeel van on-site en centrale monitoring om de veiligheid te garanderen, is betrouwbaar beoordeeld. Veiligheidskwesaties zullen expliciet in overweging worden genomen door de onafhankelijke Datamonitoring Comité (DMC) dat tijdens het onderzoek regelmatig ongeblindeerde gegevens zal beoordelen. De DMC zal toezicht houden op alle veiligheidsaspecten, rekening houdend met eventuele nieuwe gegevens die uit andere onderzoeken voortvloeien wereldwijd. De DMC zal een charter hebben waarin hun rollen en verantwoordelijkheden duidelijk worden uiteengezet. Ernstige ongewenste voorvallen zullen binnen 24 uur na kennisname worden gemeld aan MRC CTU bij UCL van het evenement; deze verantwoordelijkheid ligt bij site PI's en co-PI's, maar kan ook worden gedelegeerd aan de Trial Physicians. Het protocol bevat een relatief korte duur van corticosteroïden behandeling (in de experimentele arm). We zullen systematisch screenen op toxiciteit voor corticosteroïden met behulp van het nieuwe hulpmiddel: pediatrie glucocorticoïde toxiciteitsindex.

9. Aangezien het om kinderen gaat (in de leeftijd van 30 dagen tot en met 15 jaar) zal toestemming worden gevraagd van ouders of verzorgers en instemming van kinderen (afhankelijk van de ernst van de ziekte en lokaal vereisten). Ze krijgen informatie over het doel en de aard van het onderzoek, wat het inhoudt, inclusief de risico's en voordelen om een ** weloverwogen beslissing van hun kind te nemen betrokken zijn. Vanwege de acute aard van KD is toestemming onmiddellijk na KD diagnose.

10. de bloedafnames kunne ongewenste bijwerkingen tot gevolg hebben. Het bloed dat tijdens de studie wordt afgenomen, is beperkt en zal waar mogelijk gelijktijdig met de standaard zorg worden afgenomen. Lokale verdovende crèmes of sprays die routinematig worden gebruikt voor bloedafname, kunnen ook nu worden gebruikt. Veel kinderen zullen de eerste 5-7 dagen in het ziekenhuis liggen als het merendeel van het bloed wordt afgenomen.

11. Voor kinderen / adolescenten die gerandomiseerd zijn om corticosteroïden te krijgen, is er een lichte orale medicatie als aanvulling op / boven de standaardzorg. Dit is echter voor een beperkt aantal tijdsperiode zoals zodra de koorts van het kind / adolescent is verdwenen en hun CRP gelijk is aan of minder dan 10, na dag 5 wordt de dosering van corticosteroïden geleidelijk afgebouwd. Een dagboekkaart zal worden ingevuld door ouders om de door hun kinderen ingenomen doses te registreren om hun

therapietrouw vast te stellen.

Contactpersonen

Publiek

University college London

Gower street 1
London WC1E 6BT
GB

Wetenschappelijk

University college London

Gower street 1
London WC1E 6BT
GB

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Van 30 dagen (postnatale leeftijd) tot en met 15 jaar, en onder de landspecifieke meerderjarigheid voor de duur van het onderzoek
2. KD gedefinieerd op ten minste een van de drie volgende manieren

(a) volgens de criteria van de American Heart Association (AHA) [1]: namelijk koorts gedurende ten minste 5 dagen naast 4 van de volgende 5 klinische criteria:

ik. bilaterale niet-etterende conjunctivitis

ii. cervicale lymfadenopathie

iii. polymorfe huiduitslag

iv. veranderingen in lippen of slijmvliezen (aardbeitong, rode gebarsten lippen, diffuse erythemateuze orofarynx)

v. veranderingen in ledematen (erytheem, oedeem van handpalmen en voetzolen in de beginfase, en in het herstellingsstadium vervellen van de huid)

(b) OF minder dan 5 dagen koorts, maar alle 5 klinische criteria hierboven

(c) OF onvolledige KD-gevallen, volgens een gewijzigde * AHA-definitie [1], namelijk:

ik. kinderen / adolescenten (> 1 jaar oud) met koorts langer dan of gelijk aan 5 dagen EN minstens 2 andere compatibele klinische criteria zoals hierboven vermeld; OF zuigelingen ≤ 1 jaar oud met koorts groter dan of gelijk aan 7 dagen zonder andere uitleg;

EN voor beide leeftijdsgroepen

ii. CRP ≥ 30 mg / l of bezinkingssnelheid van erythrocyten (ESR) ≥ 40 mm / uur (of beide)

EN voor beide leeftijdsgroepen

iii. OF de aanwezigheid van 3 of meer van: anemie voor leeftijd (hemoglobine bloedplaatjesaantal ≥ 450 x10⁶ / l of < 140 x10⁶ / l; albumine < 30 g / l; verhoogde ALAT (> bovengrens van normaal referentiebereik voor lokaal laboratorium); aantal witte bloedcellen ≥ 15 x10⁹ / L; urine ≥ 10 witte bloedcellen per hoog vermogensveld

iv. OF abnormaal echocardiogram compatibel met KD maar zonder vastgestelde CAA, met ≥ 3 van de volgende suggestieve kenmerken: verminderde linkerventrielfunctie, mitralisregurgitatie, pericardiale effusie of verwijde maar niet-aneurysmale kransslagaders (interne diameter 2 ≤ Z < 2,5; en niet voldoen aan de uitsluitingscriteria voor aneurysmale verandering zoals hieronder gedefinieerd).

3.. Schriftelijke geïnformeerde toestemming van de juiste wettelijke vertegenwoordiger (s), en instemming van patiënten die nog niet de meerderjarigheid hebben bereikt en die niet de meerderjarigheid zullen bereiken voor de duur van het onderzoek in het deelnemende land, maar waarvan wordt aangenomen dat zij bevoegd zijn hiervoor (afhankelijk van zowel de leeftijd als de ernst van de ziekte)

* Deze definitie van onvolledige KD is gewijzigd van de AHA-definitie door ten eerste de uitsluiting van aneurysmale veranderingen in de kransslagader als de enige echobevinding, aangezien dit een uitsluitingscriterium is voor KD-CAAP, en ten tweede de opname van een laag aantal bloedplaatjes en hoog aantal bloedplaatjes, zoals benadrukt in de recente Europese consensus SHARE-richtlijn 3. Merk op dat patiënten met KD nog steeds in KD-CAAP kunnen worden opgenomen als ze met een IVIG-behandeling zijn begonnen, zolang ze niet meer dan 24 uur na aanvang van de IVIG-infusie worden gerandomiseerd (zie onderstaande

uitsluitingscriteria).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Ziektegerelateerde uitsluitingen:

1. Deze diagnose is een tweede of volgende episode van KD.
2. Reeds gevestigde CAA bij screening.
3. Ernstig congestief hartfalen of cardiogene shock, gedefinieerd als de aanwezigheid van hypotensie en shock waarvoor het starten van volumevergroeters vereist is.
4. Bekende aangeboren afwijking van de kransslagader die de beoordeling van het primaire eindpunt zou belemmeren.
5. Vermoedelijk macrofaagactiveringssyndroom.

Uitsluitingen met betrekking tot medicijnen:

6. Begon IVIG meer dan 24 uur voorafgaand aan randomisatie.
7. Bekende overgevoeligheid voor prednisolon of methylprednisolon of bekende fenylketonurie voor aspartaam **gebruikt in een formulering bij een zuigeling jonger dan 12 weken.
8. Huidige orale, intraveneuze of intramusculaire behandeling met corticosteroïden gedurende meer dan 3 dagen in de voorgaande 7 dagen voorafgaand aan randomisatie.
9. Geschiedenis van eerdere ernstige reacties op een preparaat van menselijk immunoglobuline.

Uitsluitingen met betrekking tot algemene gezondheidsproblemen of andere problemen:

10. Actieve infectie met varicella zoster-virus; of bekende blootstelling aan een geval van varicella in de afgelopen 21 dagen voorafgaand aan randomisatie, indien bekend als niet-immuun.
11. Mede-inschrijving in een andere studie / proef van een geneesmiddel voor onderzoek.
- 11.12. Zwangere en / of zogende adolescenten.

Onderzoeksofzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	02-01-2021
Aantal proefpersonen:	19
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	prednisolon
Generieke naam:	corticosteroïde
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2019-004433-17-NL
ISRCTN	ISRCTN71987471
CCMO	NL76277.018.21

Resultaten

Einddatum onderzoek: 16-07-2024

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely