

# Een gerandomiseerd, gecontroleerd multicenteronderzoek naar een vijfdaagse kuur met oraal colistine en neomycine, gevolgd door herstel van de microbiota van de darm door middel van faecetransplantatie, om het uitgebreide spectrum van beta - lactamase of carbapenemase producerende Enterobacteriaceae in hoog-risico patiënten te roeien.

Gepubliceerd: 27-11-2014 Laatst bijgewerkt: 21-04-2024

Het doel van dit onderzoek is het evalueren van de werkzaamheid van twee antibiotica (neomycinesulfaat en colistinesulfaat), gevolgd door fecale bacterietherapie, om multidrug-resistente bacteriën (E-ESBL en EPC) in de darm uit te roeien

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt       |
| <b>Type aandoening</b>      | Maagdarmselinfecties  |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON43965

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

RGNOSIS WP3

## Aandoening

- Maagdarmsstelselinfecties
- Bacteriële infectieziekten

### Synoniemen aandoening

ESBL-E infecties; Infecties van het maagdarmkanaal met bacteriën die ongevoelig zijn voor antibiotica.

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Prof. Stephan Harbarth; Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG)

**Overige ondersteuning:** Europese Unie

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** fecale, microbiota, transplantatie

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Het doel van fecale bacteriotherapie is het herstellen van de microbiële ecologie door een gezonde bacteriële darm flora.

### Secundaire uitkomstmaten

n.v.t.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

De darmflora bestaat uit veel verschillende soorten bacteriën die de binnenzijde van de gehele dikke darm bedekken. Deze bacteriën zorgen ervoor dat het lichaam goed functioneert en worden gedeeltelijk uitgescheiden met de ontlasting. Een wijziging in het dieet, een ziekte of het gebruik van antibiotica of andere geneesmiddelen kan er bij sommige mensen toe leiden dat de hoeveelheid bacteriën verandert (toeneemt of afneemt) en dat bacteriën in de darm gaan groeien die bestand zijn tegen antibiotica (de zogenaamde

multidrug-resistente bacteriën). Het is mogelijk dat mensen die zijn gekoloniseerd met multi-resistente bacteriën een infectie krijgen die wordt veroorzaakt door bacteriën uit hun eigen darmkanaal en dat deze moet worden behandeld met antibiotica. In deze gevallen zijn bepaalde soorten antibiotica mogelijk onwerkzaam.

In het kader van een wetenschappelijk onderzoeksprogramma zal een klinisch onderzoek worden uitgevoerd dat uit twee fasen bestaat.

\* De eerste fase omvat het verzamelen van ontlasting van vrijwillige, gezonde en gekwalificeerde donoren die geen multi-resistente bacteriën of andere infectieverwekkers bevat. Wij nodigen u uit om deel te nemen aan deze fase van het onderzoek.

\* De tweede fase bestaat uit het toedienen van geprepareerde ontlasting van gezonde vrijwilligers aan patiënten die zijn gekoloniseerd met multidrug-resistente bacteriën die zijn gekwalificeerd als ontvangers. De tweede fase, die fecale bacteriotherapie (FB) wordt genoemd, is een innovatieve medische technologie die heeft aangetoond in staat te zijn om pathogene bacteriën zoals *Clostridium difficile* op zeer effectieve wijze uit de darmen te verwijderen. Het doel van FB is het herstellen van de microbiologische ecologie door een gezonde bacteriële flora (in dit geval die van u) via een maagsonde in de darmen te brengen. Donor ontlasting zal worden gebruikt om de bacteriën te vervangen in het maag-darmkanaal van ontvangers, die resistent zijn tegen meerdere geneesmiddelen; het gaat hierbij met name om Enterobacteriaceae die bètalactamase met een uitgebreid spectrum (ESBL-E) of carbapenemase (CPE) produceren.

## **Doel van het onderzoek**

Het doel van dit onderzoek is het evalueren van de werkzaamheid van twee antibiotica (neomycinesulfaat en colistinesulfaat), gevolgd door fecale bacterietherapie, om multidrug-resistente bacteriën (E-ESBL en EPC) in de darm uit te roeien

## **Onderzoeksopzet**

Een gerandomiseerd, gecontroleerd multicenteronderzoek.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

> >Controle> groep: patiënten toegewezen aan de controlegroep zullen geen specifieke behandeling tijdens dit onderzoek krijgen. Dit is de gebruikelijke standaard voor de behandeling van patiënten die zijn gekoloniseerd met ESBL-E en CRE. > >Interventie> groep: patiënten toegewezen aan de interventiegroep worden verzocht gedurende 5 dagen twee antibiotica in te nemen (4 tabletten colistinesulfaat en neomycinesulfaat per dag), gevolgd door fecale bacteriotherapie.

## **Inschatting van belasting en risico**

Voor donoren en patiënten: Het afnemen van bloed kan gepaard gaan met pijn en er kan op de plaats van de punctie mogelijk een bloeding ontstaan. Het is mogelijk dat deelname aan dit onderzoek er toe leidt dat een ziekte wordt vastgesteld waarvan het bestaan niet bekend was bij de donor of patiënt.

Voor patiënten:

- \* Neomycinesulfaat kan maag- en darmklachten veroorzaken zoals misselijkheid, overgeven, diarree en pijn in het rectum. Zelden worden neurologische bijwerkingen waargenomen, zoals duizeligheid, verminderd gehoor, oorsuizen en spiertrekkingen.
- \* Colistinesulfaat kan darmklachten veroorzaken, zoals misselijkheid, overgeven, verminderde eetlust, diarree en zeldzame allergische reacties, zoals huiduitslag, galbulten en jeuk.
- \* Omeprazol kan hoofdpijn en maag-darmklachten veroorzaken, zoals misselijkheid, braken, opgezet gevoel, buikpijn, diarree of verstopping.
- \* Het plaatsen van een maagsonde kan door de patiënt als pijnlijk worden ervaren. Het inbrengen kan het neusslijmvlies beschadigen en daardoor een neusbloeding veroorzaken. Een onjuiste plaatsing van de sonde is een ander zeldzaam optredend risico en kan leiden tot pneumonie of infecties van het mediastinum (het gebied in de borstkas dat tussen de twee longen ligt).
- \* Fecale bacteriotherapie kan maag-darmklachten veroorzaken. De duur van deze symptomen blijft gewoonlijk beperkt tot enkele dagen (diarree, constipatie, buikpijn, buikkrampen, opgezet gevoel).
- \* Ondank zorgvuldige selectie en onderzoek van de donoren van ontlasting is het onmogelijk om met zekerheid de mogelijkheid uit te sluiten dat een niet-herkende infectieziekte, die bij de donor aanwezig is, aan u wordt overgedragen via fecale bacteriotherapie. Er bestaat ook een theoretisch risico voor het optreden van auto-immuunziekten of metabole ziekten (bijv. diabetes) in samenhang met fecale bacteriotherapie.
- \* Er kan nog niet worden uitgesloten dat er nog andere risico's bestaan die tot nu toe niet bekend zijn.
- \* Thoraxfoto (röntgenfoto van de borstkas): bij het maken van de röntgenfoto wordt u blootgesteld aan een kleine hoeveelheid ioniserende straling. Er bestaat een zeer kleine kans dat de gebruikte straling leidt tot gezondheidsschade.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Prof. Stephan Harbarth; Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG)

Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4  
Geneva CH-1211  
CH

## Wetenschappelijk

Prof. Stephan Harbarth; Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG)

Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4  
Geneva CH-1211  
CH

## 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)

Voor patiënten:

- Volwassen patiënten (18 jaar op datum van opname).
- Gedocumenteerde intestinale dragerschap van ESBL - E en / of CRE in de kweek van de ontlasting bij aanvang (bezoek 0).
- Als gekoloniseerd met ESBL - E alleen (ZONDER CRE) : Ten minste een episode van een symptomatische infectie met ESBL - E waarvoor een systemische behandeling met antibiotica nodig is in de laatste 180 dagen vóór de dag van inclusie (gebaseerd op de laatste dag van de behandeling met antibiotica voor die infectie).;Voor donoren:
- Leeftijd van 18 tot 60 jaar.
- U bent in goede gezondheid en heeft geen significante medische voorgeschiedenis.
- U heeft een normaal gewicht in verhouding tot de lichaamslengte (BMI tussen 20 en 25 kg/m<sup>2</sup>).
- Uw ontlasting ziet er normaal uit.
- U heeft een normale stoelgang (1-3x daags).

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Zwangerschap of geplande zwangerschap.
- Borstvoeding.
- Moeilijke / onmogelijke nacontrole.
- Een allergie of andere contra-indicatie voor een van de onderzoeksmiddelen.
- Anatomische afwijking die de plaatsing van een neussonde bemoeilijkt.
- Recidiverende aspiraties.
- Ongevoeligheid voor colistine ( gedefinieerd als MIC > 2 mg / l ) van de ESBL - E of CRE - stammen gevonden bij baseline.
- Geschatte levensverwachting < 6 maanden.
- Behandeling met systemische antibiotica op de dag van inclusie.
- Ernstige immunodeficiëntie.
- \* Systemische chemotherapie \*30 dagen vanaf baseline of geplande chemotherapie binnen de aankomende 6 maanden.
- \* Human Immunodeficiency Virus ( HIV ) met aantal CD4 < 250 / mcl.
- \* Langdurig gebruik van steroïden ( gelijkwaardige aan prednison \* 60 mg per dag voor > = 30 dagen ) of andere medicatie die de werking van het immuunsysteem onderdrukken.
- \* neutropenie met absolute neutrofielen aantal < 1000 / ul.
- \* Orgaantransplantatie.
- \* Ondergaan van hematopoetische stamceltransplantatie.
- \* Andere oorzaken van ernstige immunodeficiëntie.
- Huidige opname in een Intensive Care Unit.
- Een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (CKD - EPI) < 15ml/min / 1,73m<sup>2</sup>.
- Ernstige voedselallergie (anafylaxie , urticaria).;Voor donoren:
- U heeft geen acute of chronische aandoening aan het spijsverteringsstelsel.
- Uw gedrag vormt geen extra risico met betrekking tot het krijgen van infectieziekten (bijvoorbeeld recente wijziging van seksuele partner, homoseksuele geslachtsgemeenschap, gebruik van drugs, etc.).
- U heeft geen chronische ziekte.
- U ondergaat geen lange termijn behandeling.
- U heeft in de afgelopen 4 weken geen griep of andere kortstondige ziekte gehad.
- U bent in de afgelopen 3 maanden niet in de tropen geweest of heeft niet meerdere jaren in de tropen gewoond.
- U heeft in de afgelopen 6 maanden geen antibiotica gebruikt.
- U heeft in de afgelopen 6 maanden geen piercing of tatoeage laten zetten.
- U heeft in de afgelopen 6 maanden geen gastroscopie of colonoscopie ondergaan.
- U heeft in de afgelopen 12 maanden geen bloedtransfusie ondergaan.
- U heeft geen paratyfus gehad.
- U bent in de afgelopen 12 maanden niet in het buitenland in een ziekenhuis opgenomen geweest.
- U heeft niet meer dan 6 maanden in het Verenigd Koninkrijk verbleven in de periode 1980 tot 1996.

# Onderzoeksopzet

## Opzet

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Fase onderzoek:  | 2                       |
| Type:            | Interventie onderzoek   |
| Onderzoeksmodel: | Parallel                |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd          |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd |
| Controle:        | Actieve controle groep  |
| Doel:            | Behandeling / therapie  |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 22-09-2015            |
| Aantal proefpersonen:   | 26                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Diarönt® mono                                          |
| Generieke naam: | Colistinesulfaat                                       |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Neomycine sulfaat                                      |
| Generieke naam: | Neomycine sulfaat                                      |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Omeprazole-Actavis                                     |
| Generieke naam: | Omeprazole                                             |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                     |
|---------------------|-----------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 27-11-2014                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 22-04-2015                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 26-05-2015                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 25-08-2015                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 16-09-2015                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 23-05-2016                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 21-07-2016                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |

## 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            | EUCTR2014-003727-22-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT02472600            |
| CCMO               | NL51282.041.14         |