

Gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicentrisch onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van budesonide voor inductie van remissie bij onvolledige microscopische colitis

Gepubliceerd: 25-02-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primair:* aantonen van de werkzaamheid van budesonide voor inductie van remissie bij actieve onvolledige microscopische colitis na 8 weken behandeling Secundair:* onderzoeken van het behoud van remissie na het einde van de behandeling* onderzoeken...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45182

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BUG-3/MIC

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

ontsteking dikke darm, Onvolledige microscopische colitis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Dr. Falk Pharma GmbH

Overige ondersteuning: Industry - Dr Falk Pharma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: budesonide, onvolledige microscopische colitis, placebo

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

* Percentage klinische remissie bij afsluitend/terugtrekkingsbezoek

(klinische remissie gedefinieerd als een gemiddelde van < 3 maal ontlasting/dag

en een gemiddelde van < 1 maal waterige ontlasting/dag gedurende de week

voorafgaand aan het bezoek)

Secundaire uitkomstmaten

Dubbelblinde fase:

* Percentage klinische remissie bij B2 en B3

* Tijd tot remissie

* Totaal aantal keren ontlasting in de week voorafgaand aan B2, B3,

B4/terugtrekking en verandering t.o.v. baseline

* Aantal keren vaste ontlasting in de week voorafgaand aan B2, B3,

B4/terugtrekking en verandering t.o.v. baseline

* Aantal keren zachte ontlasting in de week voorafgaand aan B2, B3,

B4/terugtrekking en verandering t.o.v. baseline

* Aantal keren waterige ontlasting in de week voorafgaand aan B2, B3,

B4/terugtrekking en verandering t.o.v. baseline

* Aantal dagen met buikpijn in de week voorafgaand aan B2, B3, B4/terugtrekking

en verandering t.o.v. baseline

* Aantal keren urgente ontlasting in de week voorafgaand aan B2, B3, B4/terugtrekking en verandering t.o.v. baseline

* Aantal keren ontlasting met urgency graad 3 (moet onmiddellijk naar het toilet) in de week voorafgaand aan B2, B3, B4/terugtrekking en verandering t.o.v. baseline

* Aantal keren ontlasting met moeite om continent te blijven in de week voorafgaand aan B2, B3, B4/terugtrekking en verandering t.o.v. baseline

* Aantal dagen met opgezwollen buik in de week voorafgaand aan B2, B3, B4/terugtrekking en verandering t.o.v. baseline

* Veranderingen t.o.v. baseline van histologische verschijnselen (ontsteking van de lamina propria, dikte van de subepitheliale collageenband, aantal intraepitheliale lymfocyten in het oppervlakte-epitheel, degeneratie van het oppervlakte-epitheel) bij B4/terugtrekking

* Percentage histologische remissie zoals gedefinieerd in 6.4.7 bij B4/terugtrekking

* Percentage histologische verbetering/geen verandering/verslechtering zoals gedefinieerd in 6.4.7 bij B4/terugtrekking

* Algemene beoordeling door de arts bij B4/terugtrekking

* Short Health Scale (SHS)-aspecten symptoomlast, sociaal functioneren, ziektegerelateerde zorgen en algeheel welzijn bij B2, B3, B4/terugtrekking en verandering t.o.v. baseline

Follow-upfase:

3 - Gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicentrisch onderzoek naar ... 9-05-2025

- * Percentage respondentent die klinische remissie handhaven bij FU1 en FU2

- * Percentage respondentent met relaps bij FU1 en FU2

(relaps gedefinieerd als een gemiddelde van * 3 maal ontlasting/dag, waarvan een gemiddelde van * 1 maal waterige ontlasting/dag gedurende ten minste een week)

- * Tijd tot relaps

Veiligheidsvariabelen

- * Incidentie en soort bijwerkingen ('adverse events'; AE's)

- * Lichaamsfuncties (bloeddruk, hartslag) bij B2, B3, B4/terugtrekking en verandering t.o.v. baseline, lichaamsgewicht bij B4/terugtrekking en verandering t.o.v. baseline

- * Hematologie, bloedchemie, urineanalyse

- * Beoordeling van verdraagbaarheid door onderzoeker en patiënt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Microscopische colitis (MC) is een voornamelijk oorzaak van herhalende periodes van chronische, niet-bloederige diarree, met name bij oudere mensen, met een significante negatieve impact op de kwaliteit van leven. Voor individuele patienten, kunnen de klinische symptomen van beide MC types - collagene colitis en lymfocytair colitis - niet onderscheiden worden van andere oorzaken van waterige diarree, waaronder medicijn-geïnduceerde diarree, prikkelbare darm syndroom en galzuurdiarree.

Omdat de darmmucosa bij colonoscopie er macroscopisch normaal of vrijwel normaal uitziet, rust de diagnose MC op strikte, maar controversiële histopathologische bevindingen in colon biopsies, genomen vanaf het rectum tot het proximale colon, inclusief het caecum.

Abnormale chronische ontsteking in de lamina propria is een typisch kenmerk maar helpt niet om een onderscheid te maken tussen de subtypes van MC. Collagene colitis (CC) wordt gekenmerkt door een verdikte subepitheliale collageenlaag, dwz $>10 \mu\text{m}$ in goed georiënteerde bipten genomen loodrecht op het oppervlak, en lymfocytair colitis (LC) wordt gekenmerkt door een verhoogd aantal intraepitheliale lymfocyten, dwz > 20 IEL per 100 epitheliale cellen.

Colon bipten worden als normaal beschouwd als de lamina propria vrij is van chronische ontsteking, het aantal epitheliale cellen aan het oppervlak $\times 5$ IEL/100 is, en de collageenlaag is $\times 5$ micrometer.

Warren et al. ontwikkelden de originele definities van gelimiteerd gebruik voor routine diagnose. De termen MC "niet anders gespecificeerd" (MC nos) en "paucicellulair" lymfocytair colitis zijn gebruikt om een subgroep van patiënten met chronische diarree en verhoogd cellulair infiltraat in de lamina propria te beschrijven.

Recente resultaten laten zien dat de huidige diagnostische criteria niet garanderen dat alle patiënten met MC effectieve behandeling ontvangen. Histologische bevindingen in de individuele patiënten zijn inconsistent in de tijd, omdat bevindingen van MC wisselen met chronische (non-specifieke) ontsteking of incomplete tekenen van MC bij voorgaande of herhalende colonoscopy, en de overlap tussen CC en LC is significant.

Nog belangrijker, een grote groep van patiënten met chronische diarree, symptomen en bevindingen niet te onderscheiden van de patiënten met CC en LC, maar met incomplete histologische tekenen van MC, lijken een vergelijkbaar effect te hebben van behandeling met budesonide als de patiënten met MC. Verder, er is geen correlatie tussen de symptomen en evenmin de dikte van de subepitheliale collageenlaag noch het aantal intraepitheliale lymfocyten. De histologische wisselwerking tussen MC subtypes en de incomplete identificatie van sommige patiënten hebben geleid tot de introductie van de term incomplete microscopische colitis (MCi) voor dit derde subtype.

De histologische criteria voor MCi zijn abnormaal verdikte collageenband, > 5 and $< 10 \mu\text{m}$, en/of een verhoogd aantal intraepitheliale lymfocyten > 5 en < 20 per 100 epitheliale cellen) zonder de dikte of aantal benodigd om de diagnose CC of LC te kunnen stellen.

Gecontroleerde studies van interventies ter inductie van remissie bij patiënten met MC zijn schaars en grotendeels uitgevoerd met budesonide. Voortgang is belemmerd door de studie te beperken met slechts een subtype (CC of LC). Budesonide is bewezen consistent effectief, hoewel een enkele definitie van remissie nog niet gesteld of gevalideerd is.

Recentelijk werd MCi voorgesteld als derde subgroep van MC. Patiënten met MCi laten een grotere variëteit zien van gastrointestinale symptomen en een hogere incidentie van galzuur malabsorptie en lactose malabsorptie dan patiënten met CC en LC, die een meer heterogene groep zijn.

Verder, een significante subgroep van patiënten met MCi had daadwerkelijk LC of CC toen een pathologisch her-onderzoek of een nieuwe endoscopie met bipten

gedaan werd. Tot slot, het klinisch effect van budesonide in de MCI-groep leek vergelijkbaar dan die bij andere MC subtypes bij wie effectiviteit identiek was in vergelijking met gecontroleerde trials en onafhankelijk van ernaast bestaande galzuur diarree. Door het gebrek aan gecontroleerde data, zijn prospectieve therapeutische trials met patienten met MCI nodig.

Traditioneel werd de primaire werkzaamheidsparameter, klinische remissie, bepaald na 4 tot 8 weken dubbel-blinde behandeling. Echter, meerdere studies laten zien dat de werkzaamheid al duidelijk is na 2 weken. Om een directe vergelijking te kunnen maken met voorgaande studies, wordt de primaire werkzaamheidsparameter bepaald na 8 weken behandeling en vroege werkzaamheid wordt een secundaire werkzaamheidsparameter, anticiperend op het feit dat kortere behandelingsperiodes haalbaar zijn in toekomstige studies.

Doel van het onderzoek

Primair:

- * aantonen van de werkzaamheid van budesonide voor inductie van remissie bij actieve onvolledige microscopische colitis na 8 weken behandeling

Secundair:

- * onderzoeken van het behoud van remissie na het einde van de behandeling
- * onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van budesonide
- * beoordelen van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven van de patiënten
- * beoordelen van het deel van de patiënten dat voldoet aan de criteria voor prikkelbaredarmsyndroom (ROME III-criteria)

Onderzoeksopzet

Het onderzoek is opgezet als een prospectief, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicentrisch, multinational onderzoek met parallelle groepen naar 8 weken durende inductie van remissie, gevolgd door een follow-upperiode van 6 maanden.

- Screeningsfase (maximaal twee weken):

Tijdens het screeningsbezoek (B0) zal de geschiktheid van de patiënt worden beoordeeld.

- Dubbelblinde behandelfase (8 weken):

Tijdens het baselinebezoek (B1) worden de in aanmerking komende patiënten in twee groepen gerandomiseerd.

- * Groep A: Budesonidegranulaat (Budenofalk® 9 mg gastroresistent granulaat), eenmaal daags

- * Groep B: Placebogranulaat, eenmaal daags

De patiënten zullen na 2 en 4 weken (B2 en B3) tussentijdse bezoeken afleggen en een bezoek aan het einde van de behandeling na 8 weken of bij terugtrekking

uit het onderzoek (B4).

- Follow-upfase (6 maanden):

Respondenten (patiënten in klinische remissie) zullen tweemaal telefonisch worden benaderd, drie en zes maanden na het einde van de behandeling (FU1 en FU2), om het relapspercentage na staking van de onderzoeksbehandeling te beoordelen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

8 weken behandeling met ofwel budesonide ofwel placebo. Medicatie wordt eenmaal daags oraal ingenomen.

Inschatting van belasting en risico

Microscopische colitis is een aandoening die gepaard gaat met chronische waterige diarree, buikpijn, gewichtsverlies en een zware impact op gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven en sociaal leven. Als eerste stap, moet er geprobeerd worden medicatie die verdacht wordt MC te kunnen veroorzaken (bv NSAIDs of proton-pomp inhibitor) te staken.

Ook kan generieke anti-diarreemedicatie kan gegeven worden. Als deze maatregelen niet succesvol zijn, is specifiekere medische behandeling noodzakelijk. Budesonide is op het moment de best gedocumenteerde behandeling bij CC en LC en lijkt ook effectief te zijn bij MCi. Budesonide is een bekende, zeer krachtige, non-halogenated glucocorticosteroid. De ontstekingsremmende werking maakt het ideaal voor de behandeling van astma en gastrointestinale aandoeningen. Budesonide heeft een vergunning sinds 1998 en klinische ervaringen zijn omvangrijk voor verschillende indicaties en ook voor verschillende toedieningsvormen.

Een dagelijkse dosering van 9mg werd gekozen, omdat in vier voorgaande placebo-gecontroleerde onderzoeken bij CC en één onderzoek bij LC deze dosering effectief en veilig bleek. Door de snelle inactivatie door biotransformatie in de lever, heeft budesonide een zeer lage bioavailability wanneer het geabsorbeerd wordt door mucosal oppervlak. Dit minimaliseert systemische bijwerkingen en leidt tot een hoge ratio van topical versus systemische activiteit. De seroid activiteit van budesonide is vooral beperkt tot de doelorganen, zodat zelfs lage dosering tot een goede therapeutische uitkomst leidt en lange-termijn behandeling goed getolereerd wordt.

Patiënten die gerandomiseerd worden in de verum groep van deze klinische studie zullen behandeld worden met een bekend medicijn, dat aangetoond veilig en effectief is voor de behandeling van darmontstekingsziekten. Met de bewezen effectiviteit van budesonide in CC en LC, wordt verwacht dat de medicatie ook voor MCi effectief zal zijn.

Contactpersonen

Publiek

Dr. Falk Pharma GmbH

Leinenweberstr. 5
Freiburg 79108
DE

Wetenschappelijk

Dr. Falk Pharma GmbH

Leinenweberstr. 5
Freiburg 79108
DE

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. Ondertekend toestemmingsformulier,
2. Man of vrouw tussen 18 en 80 jaar oud,
3. Histologisch vastgestelde diagnose van onvolledige microscopische colitis (MCi), wat wordt omschreven als de volgende bevindingen in ten minste twee segmenten van het colon:
 - * verhoogd lymfoplasmacellulair infiltraat in de lamina propria en
 - * verdikte subepitheliale collageenband $> 5 \text{ } \mu\text{m}$ en $< 10 \text{ } \mu\text{m}$ en/of
 - * afwijkende intraepitheliale lymfocyten > 5 en < 20 per 100 epitheelcellen,
4. Geschiedenis van chronische niet-bloederige, waterige diarree gedurende ten minste 4

weken,

5. Klinisch actieve ziekte (gedefinieerd als een gemiddelde van * 3 maal ontlasting/dag, waarvan een gemiddelde van * 1 maal waterige ontlasting/dag gedurende de week voorafgaand aan randomisatie),

6. Vrouwelijke patiënten die kinderen kunnen krijgen, moeten gedurende het hele onderzoek een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken, wat wordt omschreven als een methode met een hoge betrouwbaarheid (d.w.z. risico op zwangerschap minder dan 1% per jaar) bij consequent en correct gebruik. Hiertoe behoren implantaten, de prikpil, anticonceptiepillen met twee hormonen, sommige spiraaltjes, onthouding van geslachtsgemeenschap en een gesteriliseerde partner. De onderzoeker is verantwoordelijk voor de bepaling of de patiënt adequate anticonceptie gebruikt voor deelname aan het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Andere significante afwijkingen in de colonoscopie die de oorzaak van diarree kunnen zijn geweest behalve colondiverticulose en niet-dysplastische poliepen < 2 cm,
2. Infectieuze oorzaak van diarree (lokale standaardontlastingsmonsters, waaronder *Clostridium difficile*) of geschiedenis van infectieuze diarree in de laatste 3 maanden voorafgaand aan inclusie of lokale darminfectie,
3. Klinisch vermoeden van geneesmiddelgeïnduceerde diarree,
4. Eerdere en huidige MC (d.w.z. aan alle histologische criteria voor collagene colitis of lymfocyttaire colitis is voldaan),
5. Geschiedenis van darmresectie,
6. Radiotherapie van het buik- of bekkengebied,
7. Positieve antistoftiters voor coeliakie (tGT IgA + serum IgA),
8. Onbehandelde actieve schildklierdisfunctie,
9. Een ernstige gelijktijdige cardiovasculaire, renale, endocriene of psychische stoornis waardoor de levensverwachting daalt,
10. Afwijkende leverfunctie (ALT of ALP > 2,5 x bovenlimiet van normaal [ULN]), levercirrose of portale hypertensie,
11. Tuberculose, hypertensie, diabetes mellitus, osteoporose, maagzweer, glaucoom, cataract of infectie indien zorgvuldige medische controle niet gegarandeerd is,
12. Geschiedenis van colorectale kanker,
13. Geschiedenis van kanker (anders dan colorectaal) in de afgelopen 5 jaar,
14. Therapie met immunomodulatoren (bijv. azathioprine, 6-mercaptopurine of methotrexaat) binnen 3 maanden voorafgaand aan baseline,
15. Behandeling met budesonide of andere steroïden binnen 4 weken voorafgaand aan baseline,
16. Behandeling met antibiotica binnen 4 weken voorafgaand aan baseline,
17. Behandeling met antidiarreemiddelen (bijv. loperamide, ispaghula, codeïne en opium), cholestyramine, verdikkingsmiddelen en spasmolytica binnen 2 weken voorafgaand aan baseline,
18. Bekende intolerantie/overgevoeligheid/resistentie tegen het onderzoeksgeneesmiddel of

geneesmiddelen van vergelijkbare chemische structuur of farmacologisch profiel,
19. Momenteel zwanger of van plan zwanger te worden of borstvoeding te geven,
20. Twijfel over de medewerking van de patiënt, bijv. vanwege verslaving aan alcohol of drugs,
21. Deelname aan een ander klinisch onderzoek in de afgelopen 30 dagen, gelijktijdige deelname aan een ander klinisch onderzoek of eerdere deelname aan dit onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	03-12-2015
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Budenofalk
Generieke naam:	Budesonide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	25-02-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2018
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	EUCTR2013-001912-31-NL
CCMO	NL46786.029.14

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 08-04-2021

Totaal aantal deelnemers: 1

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely

Datum eerste publicatie onderzoek

18-03-2021