

Een multicentrische, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase II-onderzoek naar rifaximine 400 mg tablet met vertraagde afgifte: klinische werkzaamheid en veiligheid bij de preventie van post-operatief endoscopisch vastgesteld recidief van de ziekte van Crohn

Gepubliceerd: 17-10-2017 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

De effectiviteit van Rifaximin-EIR ten opzichte van een placebo aantonen, ter preventie van endoscopisch recidief van de ziekte van Crohn na een ileocolische resectie.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46817

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

STOP-Postoperatieve Endoscopische Recidief Studie

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Chronische ontsteking van de darm, Morbus Crohn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Alfasigma S.p.A.

Overige ondersteuning: Alfasigma S.p.A.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Post-operatieve, Preventie, Rifaximine, Ziekte van Cronh

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het primaire eindpunt van deze studie is het deel patiënten met endoscopisch recidief na 26 weken na de randomisatie dat kan worden gedefinieerd als een Rutgeerts-score van ≥ 2 .

Secundaire uitkomstmaten

De volgende secundaire eindpunten worden geëvalueerd:

Patiënten met een endoscopische Rutgeerts-score van $< 2a$ (laesies beperkt tot de anastomose of maximaal 5 afteuze laesies in het neoterminal ileum met normaal slijmvlies tussen de laesies) op 26 weken na de randomisatie.

Klinisch recidief volgens de CDAI-score (gedefinieerd als een toename van de CDAI-score van meer dan 70 punten ten opzichte van de basismeting en CDAI > 220 punten; CDAI wordt bij elk bezoek beoordeeld).

Deel patiënten met remissie van klinische symptomen volgens PRO, gedefinieerd als: (1) een totaal van ≤ 10 keer vloeibare/zeer zachte ontlasting gedurende de 7 dagen vóór elk bezoek (van CDAI-item 1); EN (2) elke dag een buikpijnscore van ≤ 1 (van CDAI-item 2) gedurende de 7 dagen vóór elk bezoek.

Het ontstaan van een nieuw(e)/opnieuw lekkend(e) fistel of abces vóór of tijdens week 26.

Periode tot klinisch recidief.

Verandering in CRP en fecaal calprotectine ten opzichte van de basismeting bij elk bezoek gedurende de behandelperiode.

Verandering ten opzichte van de basismeting in indices van gezondheidsresultaten (SF-36®) in week 26.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Crohn (CD), kortweg Crohn is een chronische ontsteking van het spijsverteringskanaal. De ziekte tast het slijmvlies van de darmwand aan en kan doordringen tot de diepere lagen van de darmwand. Het is een auto-immuunziekte. De precieze etiologie is onbekend: het is een levenslange ziekte die voortvloeit uit een interactie tussen genetische en omgevingsfactoren, maar overwegend waargenomen in ontwikkelde landen van de wereld. CD kan het hele spijsverteringskanaal van de mond naar de anus beïnvloeden, maar het meest getroffen zijn het ileum en de stijgende dikke darm. Het klinische verloop van CD wordt gekenmerkt door exacerbaties en remissies. Daarom kan recidiverende ontsteking darmstoornissen, fistels (vaak periaal) of abscessen veroorzaken.

Bovendien is er bij de ziekte van Crohn's (CD) vaak darmresectie nodig, ondanks behandeling met immunosuppressieve en biologische therapieën.

Chirurgie in CD is niet genezend, en postoperatieve herhaling (Post Operatief Recurrence) komt vaak voor. Historisch, hebben tot 70% van de patiënten die CD-gerelateerde resectie ondergaan, een postoperatief endoscopisch recidief ontwikkeld of proximaal van de chirurgische anastomose binnen 1 jaar) en ongeveer een derde van de patiënten met CD, die een eerste resectie hebben ondergaan, hebben binnen 10 jaar een tweede nodig hebben. De meerderheid van deze tweede darmresecties (ongeveer 20%) gebeurt binnen 5 jaar na de eerste.

Verschillende medicijnen hebben effect op het voorkomen van een recidief, maar de optimale medische strategie moet nog worden gedefinieerd.

Profylactische behandelingen omvatten 5-aminosalicylaten, imidazole antibiotica, thiopurines en de anti-TNF drugs infliximab en adalimumab.

Het effect van mesalazine is echter laag; De imidazol antibiotica zijn geassocieerd met bijwerkingen die hun gebruik op lange termijn verhinderen; Thiopurines worden vaak teruggetrokken vanwege bijwerkingen, en hun werkzaamheid is matig en anti-TNF-geneesmiddelen zijn duur en er bestaat zorg over de veiligheid op lange termijn.

Alleen patiënten met een zeer laag risico op herhaling krijgen een profylactische behandeling voorgeschreven. Terwijl patiënten met een laag tot matig risico op een postoperatief recidief van nitroimidazole antibiotica kunnen anti-TNF-medicijnen vereisen.

Rifaximin is een semi-synthetisch derivaat van Rifamycin met een groot antimicrobiële spectrum dat gram-positieve en gram-negatieve bacteriën omvat, waaronder aerobes en anaërobe, zoals Clostridium en Bacteroides. Het heeft een lage systemische biologische beschikbaarheid die het een uitstekend veiligheidsprofiel geeft: de meerderheid van het geneesmiddel wordt in de faeces ongewijzigd gescheiden, minder dan 1% wordt uitgescheiden in de urine en de biologische beschikbaarheid wordt niet aangepast door de aanwezigheid van ontstoken mucosa.

Rifaximin remt bacterieel RNA en derhalve eiwitsynthese door de enzymatische activiteit van bacterieel DNA-afhankelijk RNA-polymerase te blokkeren door onomkeerbare binding met de beta-subeenheid van dit enzym. Rifaximin activiteit is zeer selectief omdat het DNA-afhankelijke RNA polymerase van bacteriën verschilt van die van menselijke cellen. Bovendien is zijn activiteit bactericide onder meer door de irreversibiliteit van de binding met het enzym.

Verschillende studies wijzen erop dat darmontsteking in CD resulteert uit agressieve cellulaire immuunresponsen op bacteriën die normaal gesproken aanwezig zijn in het darmlumen; Zo kunnen acute haarden voorkomen worden door de niveaus van lumenale bacteriën te verminderen. Vorige klinische ervaringen ondersteunen ook de rol van antibiotische behandeling bij de preventie van de terugkeer van de ziekte van Crohn na de operatie, vooral door de vermindering van lumenale bacteriële flora.

Het gebruik van Rifaximin bij de preventie van postoperatief recidief van CD wordt ondersteund door recente microbiologische en farmacodynamische bewijzen, die zowel antibacteriële als anti-inflammatoire werkingsmechanismen voorstellen. Het antibacteriële effect van Rifaximin op de darmmicroflora en de bijkomende effecten worden geacht een belangrijke rol te spelen in het werkingsmechanisme, zoals hierna samengevat:

Antibacterieel effect en invloed op darm microbiota:

- Rifaximin is actief tegen de bacteriën, die als mogelijke pathogene stoffen voor CD zijn onderzocht.
- Rifaximine induceert bij enteroaggregatieve en enterotoxische E. coli een verlies aan virulentiefactoren zoals enterotoxinen, adhesieve adhesiefactoren en matrixmetalloprotease-9 (MMP-9) en veranderingen in epitheliale celfysiologie die verband houden met veranderingen in bacteriële binding / internalisatie
- Rifaximin heeft de totale structuur van humane colon microbiota niet veranderd, maar veroorzaakt een toename van de concentraties Bifidobacterium, Atopobium en F. prausnitzii, alle gunstige bacteriën, zoals blijkt uit een ondersteunende in vitro studie met behulp van een continu cultuur colonmodelsysteem om de Effect van de toediening van Rifaximin op de fecale microbiota van patiënten die zijn getroffen door colon actieve CD.

Bijkomende effecten van Rifaximin:

- Rifaximin beïnvloedt de bacteriële translocatie naar mesenterische lymfeklieren.
- Rifaximin induceert een verlaging van pro-inflammatoire cytokinen in zowel in vitro experimenten en diermodellen [TNBS-geïnduceerde colitis].
- Rifaximin geïnduceerde remming van cytokine productie beschermde dieren tegen de ontwikkeling van colitis
- Gegevens geven aan dat de anti-inflammatoire activiteit van Rifaximin te wijten is aan de buikspecifieke humane zwavel-X-receptor (PXR) activatie (Ma X, 2007). Rifaximin-activering van PXR induceert de remming van nucleaire factor kappa-lichtketenversterker van geactiveerde B-cellen (NF-KB) gemedieerde expressie van pro-inflammatoire factoren.
- De verlaging van NF-KB doelgenen wordt gekoppeld aan een verbetering van de klinische symptomen van colitis.

Rifaximin oefent zijn gerichte effecten op bacteriën door de kleine en grote darmlumen. Door het verminderen van de triggers van immuunactivering en enterische ontstekingsrespons kan Rifaximin de ongebeheerde immuunrespons verminderen tegen enterische bacteriën, zonder de veiligheidsproblemen die verband houden met systemische breed spectrum antibiotica.

Herhaling van CD postoperatief begint met aphthous ulceraties in het neotermine ileum en bij de anastomose, met progressie naar grotere zweren en uiteindelijk vernauwingen en fistelvorming. Verwacht wordt, dat deze recidieven worden veroorzaakt door de aanwezigheid van darminhoud en bacteriën in het lumen, dat leidt tot mucosale invasie door inflammatoire cellen en

lymfocytactivering.

De mate van ontsteking is gerelateerd aan de ernst van mucosale laesies en is gecorreleerd met het voorkomen van een recidief. Binnen drie maanden na ileo-colectomie is aangetoond dat het neoterminale ileum een toename van kolonisatie heeft met colonflora, in het bijzonder *Escherichia coli* (*E. coli*), *Enterococci*, *Bacteroides* en *Fusobacteria* spp.

Gezien de associatie tussen enterische bacteriën en postoperatieve cd-herhaling zoals hierboven vermeld, bleken antibacteriële middelen tegen anaërobe bacteriën (ornidazol en metronidazol) effectief te zijn bij het verminderen van de ernst van endoscopisch recidief, maar langdurige toediening (meer dan 3 maanden) van deze antibiotica veroorzaakt significante toxiciteit, voornamelijk neuropathie en gastrointestinale intolerantie.

De duur van de therapie blijft een uitdaging door vooral de mogelijke bijwerkingen. In feite zijn zowel metronidazol als ornidazole helaas krachtig breed spectrum antibiotica met significante bijwerkingsprofielen en hoge systemische blootstellingen,

De werkzaamheid van "systemische antibiotica" en het experimentele bewijs van de centrale rol van luminale flora al

Doel van het onderzoek

De effectiviteit van Rifaximin-EIR ten opzichte van een placebo aantonen, ter preventie van endoscopisch recidief van de ziekte van Crohn na een ileocolische resectie.

Onderzoeksopzet

Fase II, Multicentrische, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie

Duur van de behandeling:

De deelnameperiode van de patiënt is ongeveer 30 weken en bestaat uit de volgende fasen:

- Screeningfase: binnen 2 weken voorafgaand aan de randomisatie, inclusief bezoek 1 (B1).
- Behandelfase: 26 weken behandeling, beginnend bij het randomisatiebezoek (B2) en inclusief de bezoeken na 4 (B3), 8 (B4), 16 (B5) en 26 weken na de randomisatie (B6: einde van de behandeling). Een afwijking van ± 3 dagen ten opzichte van het randomisatiebezoek (B2) is toegestaan voor bezoek 3 (B3) t/m 5 (B5), terwijl een afwijking van ± 7 dagen is toegestaan voor bezoek 6 (B6).
- Nacontrolefase: in week 28, d.w.z. minimaal 2 weken na het bezoek aan het einde van de behandeling; bezoek aan het einde van de studie (B7). Een afwijking van +3 dagen is toegestaan voor bezoek 7 (B7).

De duur van de hele studie zal ongeveer 20 maanden bedragen, rekening houdend met een registratieperiode van 12 maanden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden willekeurig 1:1 verdeeld over de volgende behandelgroepen en gedurende 26 weken behandeld middels orale toediening: • GROEP A: Rifaximin-EIR 400 mg, 2 filmomhulde tabletten b.i.d. (1600 mg/dag) • GROEP B: Placebo 400 mg, 2 filmomhulde tabletten b.i.d. (1600 mg/dag)

Inschatting van belasting en risico

De patiënten zullen in 30 weken 7 maal een studiebezoek van ongeveer een uur afleggen.

De patiënten zullen de volgende testen ondergaan:

- Lichamelijk onderzoek en een controle van de vitale functies (bloeddruk, hartslag, lichaamstemperatuur, lichaamsgewicht en -lengte, electrocardiogram
- Gedetailleerde bevraging over de medische voorgeschiedenis
- Bevraging over eerdere en huidig medicatiegebruik en mogelijke bijwerkingen
- Er zullen een bloedmonster (7x in total 140 ml) en een urinemonster (3x) worden afgenomen om enkele laboratoriumwaarden oa. hematocrietwaarde te meten en de ernst van de ziekte (de 'Crohn's Disease Activity Index Score', CDAI-score) te bepalen (Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt met de urine ook een zwangerschapstest uitgevoerd)
- Invullen van een patiëntendagboek gedurende 7 dagen voorafgaand aan het volgende bezoek vanaf bezoek 1 tot en met bezoek 6 wordt de patiënten gevraagd gegevens bij te houden over hun toestand (aantal keren dat ze ontlasting, buikpijn en koorts hebben, hoe de patient zich voelt en de gebruikte geneesmiddelen).
- De patient krijgt een ontlastingspotje mee vanaf bezoek 1 tot en met bezoek 6 (6x) , met het verzoek een ontlastingsmonster mee te nemen ter van uw laatste ontlasting, bepaling van het calprotectinegehalte
- 1x ileocolonoscopie (videoregistratie van het onderzoek wordt naar een ander ziekenhuis gestuurd voor een onafhankelijke blinde beoordeling, die nodig is om vast te stellen of de therapie werkzaam is) Patient krijgt een darmpreparaat voorgeschreven voor dit onderzoek.

Er zijn geen speciale risico's verbonden aan de toediening van dit onderzoeksmiddel. Bijwerkingen die zeer vaak worden gemeld na de toediening van rifaximine zijn duizeligheid, hoofdpijn, maag-darmstoornissen zoals buikpijn, opgezetten buik, obstipatie, diarree, misselijkheid, braken, winderigheid, pijnlijke, krampachtige aandrang tot ontlasting ('rectale tenesmus'), aandrang tot ontlasting en ten slotte koorts (verhoogde temperatuur). In zeldzame gevallen is melding gemaakt van uitslag (rode huid).

Bloedafname. Enkele bekende risico's, hoewel zelden voorkomend, die de bloedafnameprocedure met zich mee kan brengen, zijn pijn, bloeden, brandend gevoel, onaangenaam gevoel, of een blauwe plek of een infectie op de plaats waar de naald wordt ingebracht.

Ileocolonoscopie:

endoscopisch onderzoek van het laatste gedeelte van het maag-darmkanaal, inclusief het rectum (endeldarm), de colon (dikke darm) en het ileum (laatste gedeelte van de dunne darm). Bekende risico's zijn mogelijke perforatie (doorboring van de darmwand) en bloeden.

Bloeddrukmeting; de manchet die wordt opgepompt, kan mogelijk wat onaangenaam aanvoelen aan de arm.

Elektrocardiogram (ECG): de hechting en verwijdering van de ECG-pleister (kleine kleverige kussentjes) kunnen een voorbijgaande huidreactie zoals een rode huid of jeuk veroorzaken. Ook plaatselijk huidongemak en/of haarverlies kunnen voorkomen door het aanbrengen van de elektroden.

Innemen van studiemedicatie gedurende 26 weken 4 tabletten per dag

Contactpersonen

Publiek

Alfasigma S.p.A.

Via Ragazzi del' 99
Bologna 40133
IT

Wetenschappelijk

Alfasigma S.p.A.

Via Ragazzi del' 99
Bologna 40133
IT

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)

Patiënten van beide geslachten van 18 t/m 75 jaar oud.

Patiënten die met de ziekte van Crohn zijn gediagnosticeerd en die curatieve ileocolische resectie met ileocolische anastomose hebben ondergaan en voor wie randomisatie binnen 45 dagen na

de chirurgische ingreep haalbaar is.

Als de patiënt binnen 1 jaar voorafgaand aan de randomisatie ileostomie (eindstandig of dubbelloops) heeft ondergaan, kan hij of zij meedoen aan de studie, mits de stoma binnen 45 dagen voorafgaand aan de randomisatie is gesloten.

De fecale stroom van de patiënt is ten minste 14 dagen voorafgaand aan de randomisatie hersteld.

Patiënten moeten minstens één van de volgende risicofactoren hebben voor de ontwikkeling van vroegtijdig/ernstig postoperatief endoscopisch recidief van de ziekte van Crohn:

- 1) operatie die de tweede darmresectie was binnen 10 jaar,
- 2) drie of meer darmresecties,
- 3) chirurgie voor een penetrerende complicatie van de ziekte van Crohn (zoals een abces of fistel), of
- 4) 10 of meer sigaretten per dag gerookt in het afgelopen jaar.

Patiënten die zijn behandeld met glucocorticosteroïden (systemisch of plaatselijk), moeten de behandeling binnen 6 weken na de chirurgie beëindigen.

Patiënten kunnen en willen zich aan de vereisten van het studieprotocol houden.

Patiënten hebben een schriftelijk toestemmingsformulier ondertekend en van een datum voorzien

Vrouwelijke patiënten moeten aan de volgende vereisten voldoen:

- * Postmenopauzaal (ten minste 2 jaar zonder spontane menstruatie), of
- * Chirurgisch steriel (bilaterale afbinding van de eileiders, hysterectomie of ablatie van beide eierstokken), of
- * Hebben een negatief resultaat van een zwangerschapstest via de urine bij de screening en bij

de randomisatie en stemmen in met het gebruik van een acceptabele contraceptiemethode gedurende hun deelname aan de studie. Acceptabele contraceptiemethoden zijn: condoom en

zaaddodend middel; spiraaltje (IUD), pessarium met zaaddodend middel; hormonale methoden (orale voorbehoedsmiddelen, pleisters, implantaten, injecties of ring) met een gedocumenteerde faal percentage van minder dan 1 % per jaar. Of

* Onthouden zich geheel en continu van seks.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Macroscopisch bewijs voor de ziekte van Crohn proximaal of distaal van de resectielocatie (aanwezigheid van manifest erytheem, oedeem, aften, zweren of wandverdikking > 3 mm, of buikvet) volgens de chirurg of eerdere scans

Patiënten die strictuurplastiek hebben gehad bij de indexoperatie

Patiënten met ileorectale anastomose

Patiënten met actieve perianale ziekte van Crohn

Patiënten behandeld met (behandeling die op het moment van de operatie niet was beëindigd):

* Aminosalicylaten

* Biologische middelen (zoals TNF- α -remmers, natalizumab of vergelijkbare geneesmiddelen)

* Azathioprine, 6-mercaptopurine

* Methotrexaat

* Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, mycofenolaatmofetil of vergelijkbare geneesmiddelen

* antibiotica specifiek voor de ziekte van Crohn, zoals metronidazol of ciprofloxacin

Patiënten met actieve infectieziekte, ischemische ziekte of immuunziekte waarbij het gastro-intestinale stelsel betrokken is

Patiënten met symptomen die worden toegeschreven aan het kortedarmsyndroom (in total meer dan 100 cm van de dunne darm geresecteerd)

Patiënten met meer dan 14 dagen na de operatie sepsis of andere postoperatieve complicaties die het gebruik van antibiotica noodzakelijk maken

Patiënten met colorectale stenose die ileocoloscopie uitsluiten

Patiënten die ileocolische resectie voor dysplasie of kanker zonder chronische ontsteking hebben gehad

Ernstige leverziekte (Child-Pugh C), leverziekte of patiënten met een MELD-score > 25 (Model for End-Stage Liver Disease)

Patiënten met een alanine-aminotransferase (ALAT) of aspartaat-transaminase (ASAT) > 2,5 bovengrens van de normaalwaarde (ULN) bij randomisatie

Patiënten met ernstige hartinsufficiëntie (NYHA-klassen 3-4 (New York Heart Association))

Patiënten met een geschiedenis van gevoeligheid voor de antibiotica rifaximine, rifampine of rifamycine of een van de bestanddelen van Rifaximin-EIR of van het placebo (zie lijst in protocol in sectie 10.2.1)

Patiënten met nierfalen op het moment van randomisatie

Elke aandoening of omstandigheid die zou verhinderen dat de studie kan worden voltooid of die de analyse van de studieresultaten zou verstoren, inclusief een geschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik, geestesziekte of het niet naleven van behandelingen of bezoeken; en immunologische (waaronder hiv-infectie), hematologische of neoplastische ziekte

Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven

Patiënten die in de afgelopen 3 maanden 250 ml of meer bloed hebben gedoneerd
Patiënten die binnen 3 maanden voorafgaand aan de screening een experimenteel geneesmiddel hebben gebruikt (behalve biologische therapieën).

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	09-09-2019
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Rifaximin delayed release 400 mg
Generieke naam:	Rifaximin delayed release 400 mg

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2019
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	EUCTR2017-002258-36-NL

Register

CCMO

ID

NL62876.018.17

Resultaten

Einddatum onderzoek: 05-08-2020

Datum resultaten gemeld: 19-07-2021

Datum eerste publicatie onderzoek

26-01-2021