

Een prospectieve, open-label studie naar de effector mechanismen van hyperbare zuurstof therapie in patiënten met colitis ulcerosa

Gepubliceerd: 11-05-2022 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515278-28-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het analyseren van de moleculaire effecten en dosis-responsrelatie van HBOT bij patiënten met matige tot ernstige UC die...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52110

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PARADOX studie

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

chronische inflammatoire darmziekte, colitis ulcerosa

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: European Crohn's and Colitis Organization (ECCO)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Colitis ulcerosa, Hyperbare zuurstoftherapie, Multi-omics

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Co-primaire uitkomsten worden beoordeeld binnen 3 dagen na de laatste HBOT-sessie en in week 12 na de behandeling in het cohort dat vooraf gedefinieerde respons bereikt. Veranderingen tussen baseline en laatste dag van HBOT zullen worden geanalyseerd om de mechanistische effecten van HBOT te beoordelen. De co-primaire uitkomsten omvatten mucosale immuuncelpopulaties, RNA-transcriptieprofielen met betrekking tot pro- en ontstekingsremmende, HIF-afhankelijke en mucosale barrièrefuncatiecascades, cytokineprofielen, veranderingen in microbiom en bloedstroom beoordeeld door echografie.

Secundaire uitkomstmaten

-Respons na voltooiing van HBOT en in week 12 na de behandeling gedefinieerd als een vermindering van de volledige MAYO-score van 3 punten EN ten minste 1 punt vermindering van de MAYO ES zonder escalerende therapie zoals dosisescalatie, overschakelen naar een ander geneesmiddel, toevoegen van corticosteroïden of colectomie,

-Klinische ziekteactiviteit beoordeeld aan de hand van de PRO-2-score tijdens de behandeling op dag 2, 4, 6 en de laatste dag van de behandeling, voor de groep met 20 en 30 sessies: dag 10 en 14 en de groep met 30 sessies: dag 20 en na de behandeling in week 2, 4, 6, 9, 12 en 26

-Endoscopische ziekteactiviteit beoordeeld aan de hand van de MAYO endoscopische score binnen 3 dagen na de laatste HBOT-sessie en in week 12 na

de behandeling,

- Histologische ziekteactiviteit beoordeeld aan de hand van Robarts'

Histopathologie Index binnen 3 dagen na de laatste HBOT-sessie en in week 12 na de behandeling,

- Biochemische ziekteactiviteit beoordeeld aan de hand van CRP, albumine en fecale calprotectine op dag 0 en 6, voor de groep met 20 en 30 sessies: dag 10 en voor de groep met 30 sessies: dag 20, en voor alle groepen: binnen 3 dagen na de laatste HBOT-sessie, week 6, 12 en 26.

- Echografische ziekteactiviteit beoordeeld aan de hand van intestinale echografieparameters (darmwanddikte (mm), kleurdopplersignaal, aanwezigheid van ontstekingsvet, verlies van haustraties, verlies van stratificatie, aanwezigheid van lymfeklieren) bij baseline, na HBOT en in week 12.

- Kwaliteit van leven beoordeeld door EQ-5D-5L tijdens de behandeling op dag 0, 6 en de laatste dag van de behandeling, voor de groep met 20 en 30 sessies: dag 10 en de groep met 30 sessies: dag 20, en na de behandeling in week 2, 6, 12 en 26

- Dosis-responsrelaties gedurende 10, 15 of 20 dagen HBOT op de co-primaire en secundaire uitkomsten hierboven.

- Adverse events. Alle bijwerkingen die al dan niet verband houden met onderzoeksprocedures of hyperbare zuurstoftherapie worden geregistreerd.

Bijwerkingen en complicaties van HBO worden gescoord door een hyperbare arts, bijvoorbeeld van barotrauma door de aangepaste TEED-score.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Colitis ulcerosa (UC) wordt gekenmerkt door recidiverende en intermitterende klachten van aandrang, diarree, vermoeidheid en buikpijn, die de kwaliteit van leven van de patiënt aanzienlijk beïnvloeden. Ondanks de toename van de behandelingsopties blijft een groep patiënten ongevoelig voor opeenvolgende medicamenteuze behandeling, waarvoor uiteindelijk proctocolectomie nodig is. Onlangs werd hyperbare zuurstoftherapie (HBOT) effectief aangetoond in een moeilijk te behandelen populatie van patiënten met acute ernstige colitis ulcerosa (ASUC) als een aanvullende behandeling. De moleculaire effecten en dosisrelatie blijven echter onduidelijk.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515278-28-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het analyseren van de moleculaire effecten en dosis-responsrelatie van HBOT bij patiënten met matige tot ernstige UC die refractair zijn voor medischmedicamenteuze therapie, meer specifiek om te evalueren:

- Klinische, endoscopische, histologische en echografische ziekteactiviteit
- Mucosale bloedstroom, oedeem en zuurstofpenetratie
- Mucosale immuuncelpopulaties
- Mucosale transcriptionele profielen, voornamelijk Hypoxie Inductie Factor (HIF)- afhankelijke cascades
- Mucosale cytokineprofielen
- Penetratie van geneesmiddelen
- Mucosale stamcelpopulaties belangrijk voor mucosale genezing
- Dosis-respons relatie van HBOT
- Haalbaarheid van HBOT in therapierefractaire UC

Onderzoeksopzet

Deze studie is een prospectieve, open-label, single-center pilot studie. Patiënten ouder dan 16 jaar die de IBD-kliniek in het Amsterdam UMC bezoeken, met matige tot ernstige UC-refractaire (anti-TNF en vedolizumab) therapie en op een stabiele dosis ustekinumab of tofacitinib, zullen dagelijks HBOT-sessies ondergaan. In eerste instantie worden 8 patiënten geworven die 10 sessies ondergaan. Als niet wordt voldaan aan vooraf gedefinieerde criteria voor respons (Total MAYO score -3 en endoscopische MAYO score -1 zonder therapie-escalatie bij ten minste 50% van de patiënten), zal een tweede cohort van 8 patiënten die 20 sessies ondergaan, worden gerekruteerd. Als dit cohort nog steeds niet voldoet aan de respons, wordt een derde cohort gerekruteerd dat

30 sessies ondergaat. Moleculaire effecten zullen worden geanalyseerd in het eerste cohort dat voldoet aan de responscriteria op colonslijmvliesbipten verkregen tijdens sigmoïdoscopie. Responders worden vergeleken met non-responders. De totale follow-up is 26 weken of tot colectomie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten vinden plaats in een hyperbare kamer onder druk tot 2,4-2,5 atmosfeer absoluut (243-253 kPa), terwijl ze gedurende 80 minuten 100% zuurstof door een masker ademen. Inclusief 5 minuten luchtpauzes duurt de totale procedure 110 minuten. Proefpersonen zullen in eerste instantie 10 sessies hyperbare zuurstof ondergaan, één sessie per dag. Als het vooraf gedefinieerde percentage klinisch reagerende patiënten niet wordt bereikt binnen het eerste patiëntencohort, wordt een tweede cohort gerekruteerd voor 20 sessies. Een derde cohort dat 30 sessies ontvangt, zal worden gerekruteerd als de klinische responsuitkomst niet wordt bereikt binnen het tweede cohort. Er zal een intentie zijn om te behandelen voor het vooraf gedefinieerde aantal sessies.

Inschatting van belasting en risico

Belasting: hyperbare zuurstof vereist dagelijkse bezoeken aan de hyperbare zuurstofklinik; mogelijke bijwerkingen zijn barotrauma van de oren en tijdelijke bijziendheid. Ernstige bijwerkingen zijn zeldzaam. Naast hyperbare behandeling moeten alle proefpersonen 7 momenten van klinische evaluatie en onderzoeken ondergaan, waaronder 3 sigmoïdoscopieën. Naast deze bezoeken ondergaan patiënten binnen 26 weken 10 keer bloedafname en ontlastingsafname, wat in totaal 14 bloedafname- en ontlastingsafnamemomenten oplevert. De meeste hiervan zullen worden gepland tijdens klinisch noodzakelijke ziekenhuisbezoeken. De extra bloed- en fecale bemonstering en sigmoïdoscopieën met bipten zijn een extra belasting in deze studie.

Voordelen: patiënten kunnen baat hebben bij een nieuwe behandeling met eerdere succesvolle resultaten en daardoor de behoefte aan proctocolectomie verminderen; naast het directe effect zouden ze kunnen profiteren van het ontrafelen van werkingsmechanismen van hyperbare zuurstof en de waarde ervan voor de behandeling van colitis ulcerosa op de lange termijn.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ

NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Alle patiënten in behandelingsgroepen:

1. Gedocumenteerde diagnose van UC->= 4 maanden voorafgaand aan deelname aan het onderzoek, bevestigd met endoscopie- en pathologieresultaten beschikbaar in de brondocumenten
2. Matig tot ernstig actieve UC zoals gedefinieerd door een totale MAYO-score van >= 5 en een MAYO ES van >= 2 bepaald binnen 7 dagen na het starten van de HBOT-behandeling
3. Proefpersonen moeten hebben gefaald of intolerant zijn (gestopt met de medicatie vanwege een bijwerking zoals bepaald door de onderzoeker) van de volgende behandelingen:
 1. Orale corticosteroiden
 2. Azathioprine of 6-mercaptopurine
 3. Anti-TNF therapie: infliximab, adalimumab of golimumab
 4. vedolizumab
 5. Huidige behandeling met ustekinumab (of een andere p19-remmer in een klinisch onderzoek) of therapie met kleine moleculen (bijv. tofacitinib)

4. Huidige behandeling met een stabiele dosis ustekinumab of tofacitinib (>12 weken stabiele dosis en interval van ustekinumab en >6 weken tofacitinib)
5. 16 jaar of ouder
6. Goedgekeurd voor compassionate gebruik van hyperbare zuurstoftherapie door de behandelend arts en de zorgverzekeraar
7. Naar de mening van de onderzoeker is de proefpersoon in staat om protocolvereisten te begrijpen en na te leven.
8. De proefpersoon ondertekent en dateert een toestemmingsformulier voorafgaand aan de start van onderzoeksprocedures.
9. Mannen of vrouwen, met uitzondering van zwangerschap of lactatie. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten voorafgaand aan start van behandeling een negatieve serumzwangerschapstest ondergaan en moeten gedurende 26 weken anticonceptie gebruiken. =

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een proefpersoon komt niet in aanmerking voor deelname aan dit onderzoek als een van de volgende criteria van toepassing is:

1. Aanwezigheid van undetermined colitis, microscopische colitis, ischemische colitis, infectieuze colitis of klinische bevindingen die wijzen op de ziekte van Crohn
2. Proefpersonen zonder eerdere behandeling voor UC (d.w.z. behandelingsnaïef)
3. Personen die op het punt staan een operatie nodig te hebben, zoals beoordeeld door de behandelende arts
4. Proefpersonen met aanwijzingen voor colon adenomen of dysplasie. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van adenomateuze poliepen komen in aanmerking als de poliepen volledig zijn verwijderd en de proefpersonen vrij zijn van poliepen bij baseline
5. Proefpersonen die positieve ontlastingsonderzoeken hebben ondergaan voor enterische pathogenen (waaronder Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter, C. difficile) gedetecteerd door ontlastingsanalyse binnen 2 weken voorafgaand aan de baseline
6. Patiënten met een stoma
7. Ongeschikt voor hyperbare zuurstoftherapie zoals beoordeeld door de hyperbare arts.
8. Contra-indicatie voor endoscopie
9. Patiënten die in de afgelopen 30 dagen of 5 halfwaardetijden een onderzoeksgeneesmiddel hebben gekregen, afhankelijk van wat langer is
10. Een voorgeschiedenis van alcohol- of illegaal drugsgebruik die naar de mening van de hoofdonderzoeker (PI) de onderzoeksprocedures zou verstoren
11. Patiënten met psychiatrische problemen die naar de mening van de PI de onderzoeksprocedures zouden verstoren
12. Patiënten die niet in staat zijn om alle studiebezoeken bij te wonen

13. Patiënten met een voorgeschiedenis van niet-naleving van klinische onderzoeksprotocollen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	03-01-2023
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Zuurstof Medicinaal Gasvormig SOL 100% v/v medicinaal gas, samengeperst
Generieke naam:	Samengeperst Medicinaal Zuurstof Gasvormig 100%
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum: 20-07-2022
Soort: Eerste indiening
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
CTIS	CTIS2024-515278-28-00
EudraCT	EUCTR2021-003913-21-NL
CCMO	NL78575.018.22