

Faecestransplantatie in patiënten met colitis ulcerosa 2; verbeterde effectiviteit

Gepubliceerd: 25-05-2018 Laatste bijgewerkt: 05-10-2024

Om de veiligheid en effectiviteit van faecesttransplantatie bij patiënten met colitis ulcerosa te bestuderen waarbij we gebruik maken van het voorselecteren van donoren met een gunstig microbiotaprofiel, het anaeroob opvangen en verwerken van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52507

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De TURN 2 trial

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Chronische darmonsteking, Colitis ulcerosa

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Perspectum Inc., Stichting AIO; MLDS & Spinoza Grant prof. Willem de Vos; Perspectum Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Colitis ulcerosa, Faeces transplantatie, FMT, IBD

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Klinische en endoscopische remissie gemeten via de adapted mayo score:

Ontlasting frequentie van ≤ 1 , rectale bloedingsscore van 0 en een endoscopische subscore van ≤ 1 .

Secundaire uitkomstmaten

Het aantal patiënten dat:

- Klinische remissie bereikt op T=8 gemeten via de adapted mayo score: Een afname van ≥ 2 punten en een $\geq 30\%$ vermindering plus een vermindering in de rectale bloedingsscore van ≥ 1 , OF een absolute rectale bloedingsscore van ≤ 1 .
- ≥ 1 punt vermindering in de opgetelde endoscopische mayo score van het rectum en het sigmoïd op T=8
- Steroid-vrije remissie op T=8 gemeten via de adapted mayo score: Ontlasting frequentie van ≤ 1 , rectale bloedingsscore =0 en een endoscopische subscore ≤ 1 en geen noodzaak tot therapie uitbreiding op T=52.
- Klinische respons gemeten via de partiele adapted Mayo (zonder endoscopie) op T=8: Een vermindering ten opzichte van baseline met >1 punt en een $>30\%$ plus een mindering van de rectale bloedingsscore van >1 of een absolute rectale bloedingsscore van ≤ 1 .
- Klinische remissie gemeten via de Mayo-score op T=8: Mayo score van ≤ 2 zonder een subscore van >1 .
- Endoscopische verbetering: Endoscopische subscore van 0 of 1 op T=8

- Endoscopische remissie: Endoscopische subscore van 0 op T=8
- Histologische remissie: Geboes score van <2 op T=8, verandering in Robarts

Histopathology index

- Verandering IBD-control van baseline tot week 2,4,8,18,39 en 52
- Verandering in SSCAI van baseline tot week 1,2,3,4,8,18,39 en 52
- Verandering in partiele Mayo score van baseline tot week 1,2,3,4,8,18,39 en 52
- Het optreden van bijwerkingen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Colitis ulcerosa is een chronische onstekingsziekte (IBD) van de dikke darm die ongeveer 40.000 mensen in Nederland treft. Klachten als buikpijn, buikkrampen en bloederige diarree starten vaak in de adolescentie en kunnen leiden tot hoge morbiditeit. De exacte oorzaak van UC is tot nu toe onbekend. De huidige hypothese is dat er een onevenredige immuunrespons is op de darmflora van de gastheer. Vele observationale studies hebben een dysbiose van de darmflora in UC aangetoond. Een aantrekkelijker manier om deze interactie te moduleren om de microbiota radicaal te resetten door een faecetransplantatie (FMT) van een gezond individu naar een patiënt. Onlangs hebben we een gerandomiseerde studie afgerond waarbij FMT werd vergeleken met een gezonde donor met infusie van autologe ontlasting bij UC-patiënten. In deze fase 2a proof-of-concept studie was er geen statistisch significant verschil in klinische en endoscopische remissie tussen patiënten met UC die fecale transplantaties van gezonde donoren ontvingen (30,4%) en degenen die hun eigen fecale microbiota ontvingen (20,0%), mogelijk als gevolg van te weinig inclusies. Echter de microbiota van responders bleek substantieel te verschillen dan die van non-responders. Patiënten die donorfaeces ontvingen van een gezond individu rijk aan bepaalde Clostridium-clusters IV en XIVa en met een lage hoeveelheid ruminococcus gnavus bleken geassocieerd te zijn met een hogere kans op aanhoudende klinische remissie.

Onze hypothese is dat we de effectiviteit van faeces transplantatie in patiënten met colitis ulcerosa kunnen vergroten door; (i) het voorselecteren van donoren met een gunstig microbiota profiel, (ii) het vergroten van de engraftment door middel van rigoureuze darmreiniging en meerdere malen toediening van >25 gram faeces.

Doel van het onderzoek

Om de veiligheid en effectiviteit van faecetransplantatie bij patiënten met colitis ulcerosa te bestuderen waarbij we gebruik maken van het voorselecteren van donoren met een gunstig microbiotaprofiel, het anaeroob opvangen en verwerken van de faeces en het vergroten van de engraftment door meerdere toedieningen.

Daarnaast zullen we kijken naar veranderingen in microbiota samenstelling en naar functionele en metabole veranderingen als gevolg van de faecetransplantatie en donor dieet aanpassingen.

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbel blind gerandomiseerd placebo-gecontroleerd multicenter onderzoek met open label extension possibility.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Een groep zal behandeld worden met een faeces transplantatie van een gezonde donor. De andere groep wordt behandeld met autologe faeces als placebo.

Inschatting van belasting en risico

De FMT zal worden toegediend middels een nasojejunale sonde op week 0 en week 3 evenals via een klysma op week 0,1,2 en 3. De plaatsing van sonde zal geschieden middels een Cortrak-procedure. Deze procedure is routine in alle deelnemende centra en brengt een zeer klein risico op complicaties met zich mee. Hetzelfde geldt voor de sigmoïdscopieën met biopsies die patiënten drie keer moeten ondergaan. Voor de open-label groep zal dit vier keer zijn.

Uit eerdere studies in het AMC weten we dat FMT toedienging goed verdragen wordt. In ons voorgaande studie moesten van de 100 toedieningen, twee patiënten braken. De meeste patiënten klaagden over voorbijgaande borrelende geluiden van de darmen en bij twee patiënten werd koorts gemeten die vanzelf overging. In totaal zijn er meer dan 500 nasojejunale toedieningen gedaan in het AMC waarbij geen ernstige bijwerkingen werden gezien.

Totale follow-up is 52 weken, in deze periode zijn 11 studiebezoeken gepland. Donoren en patiënten zullen een aantal keer worden gevraagd om een (voedings) vragenlijst in te vullen.

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

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Leeftijd > 18 jaar
Wilsbekwaam
Bewezen linkszijdige CU uitgaande van de Lennard-Jones criteria
Totale Mayo score van 5-9
Endoscopische Mayo score van ≥ 2 in het rectum of sigmoïd bij screening
Stabiele dosis van thiopurines, 5-asa in de afgelopen 8 weken, stabiele
budesonide dosering in afgelopen 2 weken, prednisolon gebruik ≤ 15 mg/dag in de
afgelopen 2 weken met een verplicht afbouwschema vanaf week 4 met 5 mg per week

Alkalische fosfatase > 1,5x ULN in de subgroep van patiënten met PSC/CU

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Aandoeningen leidend tot immunosuppressie zoals: HIV, infectieziekten, chemotherapie, Child-Pugh B levercirrose, beenmergmaligniteiten
Behandeling met anti-TNF in voorgaande 2 maanden
Behandeling met vedolizumab, tofacitinib en/of ustekinumab in voorgaande 2 maanden
Behandeling met ciclosporine in voorgaande 4 weken
Behandeling met methotrexaat in voorgaande 2 maanden
Behandeling met prednison >15mg/dag in voorgaande 2 weken
Levensverwachting < 12 maanden
Slikproblemen
Gebruik van antibiotica in voorgaande 4 weken
Gebruik van probiotica in voorgaande 4 weken
Positieve darmkweken voor darmpathogenen
Operatie in de voorgeschiedenis zoals: Aanwezigheid van een pouch of aanwezigheid van een stoma
Bekende intra-abdominale fistels
Zwangerschap of het geven van borstvoeding
Tekenen van een ileus of verminderde passage
Vasopressieve medicatie, IC opname
Ziekte van Crohn
Bekende voedselallergie, bv noten, vis en schaaldieren, macrogol
Bekende allergie voor gadolinium intraveneus contrastmiddel in de subgroep van patiënten met PSC/CU
Enige conditie die in de mening van de onderzoeker potentieel de veiligheid van een proefpersoon of de kwaliteit van de data schaadt en derhalve niet geschikt is als kandidaat

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd

Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	05-12-2018
Aantal proefpersonen:	76
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2022
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

ID: 20218

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL65069.018.18
OMON	NL-OMON20218