

Tofacitinib voor de behandeling van chronische, recidiverende, en/of antibiotica refractaire pouchitis: een multi-omics benadering

Gepubliceerd: 02-09-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Om de werkzaamheid en veiligheid van tofacitinib te beoordelen bij de behandeling van chronische, recidiverende en / of antibioticum-refractaire pouchitis.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52963

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TOFA-Pouchitis

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

ontsteking van de pouch, Pouchitis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Pfizer

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Antibiotica refractaire pouchitis, Chronische Pouchitis, Colitis ulcerosa, Tofacitinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is het aantal patiënten in klinische en endoscopische remissie in week 8.

Secundaire uitkomstmaten

De belangrijkste secundaire eindpunten zijn veranderingen in histologische ziekteactiviteit, immuuncelinfiltratie, genexpressie van inflammatoire cytokines en veranderingen in het microbiom.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ileale pouch-anale anastomose (IPAA) is de standaardbehandeling voor patiënten met colitis ulcerosa (UC) die een colectomie nodig hebben. Tot 50% van deze IPAA-patiënten ontwikkelt ten minste één episode van pouchitis (1, 2) en tot 20% ontwikkelt een chronisch fenotype. De etiologie van pouchitis is onbekend. Er is een overlap met UC gesuggereerd, aangezien pouchitis zelden wordt gezien bij patiënten met IPAA voor andere indicaties, zoals familiale adenomateuze polyposis (FAP). Met symptomen zoals verhoogde ontlastingsfrequentie, aandrang en buikkrampen, is de kwaliteit van leven bij patiënten met pouchitis aanzienlijk verminderd (3). Bovendien is pouchitis verantwoordelijk voor 24% van alle lange-termijn pouchfalen, aangezien de huidige therapieën niet altijd effectief zijn (4). Daarom zijn nieuwe therapieën die zowel symptoomresolutie als endoscopische en histologische remissie kunnen bieden, essentieel. Tofacitinib, een orale JAK1- en JAK3-remmer, is effectief voor inductie en onderhoud van remissie bij UC (5). Gezien de immunologische component van chronische pouchitis, waarbij de inflammatoire route vergelijkbaar zou kunnen zijn met die bij UC aangezien pouchitis zelden voorkomt bij FAP-patiënten (6), bieden effectieve immunosuppressiva zoals tofacitinib mogelijk een nieuwe behandelingsmodaliteit voor deze behandelingsrefractaire populatie. Het doel van dit voorstel is om de werkzaamheid van tofacitinib bij de

behandeling van chronische, recidiverende en / of antibioticum-refractaire pouchitis te beoordelen, evenals veranderingen in het endoscopisch beeld en histologie te observeren en in multi-omics analyses voor en na behandeling met tofacitinib.

Doel van het onderzoek

Om de werkzaamheid en veiligheid van tofacitinib te beoordelen bij de behandeling van chronische, recidiverende en / of antibioticum-refractaire pouchitis.

Onderzoeksopzet

Een single-arm, open-label, proof of concept studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met Tofacitinib 10mg, tweemaal per dag, gedurende 8 weken.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten hebben een totale follow-up tijd van 12 weken, waarin vijf polikliniek bezoeken en één telefonisch consult zijn gepland. Bloedmonsters worden vijf keer afgenomen. Endoscopische beoordeling van de pouch zal worden gedaan bij baseline en in week 8. Tijdens deze procedure zullen biopsieën worden afgenomen. Een pouchoscopie wordt beschouwd als een veilige procedure met een zeer klein risico op complicaties.

Tofacitinib zal worden gegeven aan patiënten die aan deze studie deelnemen. In eerder onderzoek bleek tofacitinib effectief bij de behandeling van matig tot ernstig actieve UC (5). Tofacitinib is al meer dan 10 jaar onderzocht bij patiënten met reumatoïde artritis. In deze onderzoeken vertoonde tofacitinib een vergelijkbaar veiligheidsprofiel als biologische agentia, afgezien van een hogere incidentie van herpes zoster-infectie (7, 8).

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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Proefpersoon heeft een ileale pouch-anale anastomose (IPAA) voor colitis ulcerosa, alle stadia voltooid ten minste 6 maanden voor dag 1 van de start van de studie.
2. Proefpersoon heeft chronische, recidiverende en/of antibiotica refractaire pouchitis, gedefinieerd als een PDAI ≥ 7 (of mPDAI ≥ 5 als de histologie nog niet bekend is), met of
 - ≥ 2 recidiverende pouchitis episodes binnen 1 jaar voor start screening, waardoor behandeling met antibiotica of andere middelen nodig is, of;
 - Continu gebruik van antibiotica onderhoudstherapie gedurende ≥ 4 weken om klinisch in remissie te blijven, en daarbij ten minste 2 pogingen in de laatste 24 maanden om de therapie te staken, wat heeft geresulteerd in een recidief van de pouchitis klachten.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Pouchitis t.g.v. operatie gerelateerde aandoeningen (zoals abces, fistel, sinus van de pouch)

2. Geen eerdere MRI van de pouch om secundaire oorzaken van pouchitis aan te tonen.
3. Prikkelbare pouch syndroom (symptomen suggestief voor pouchitis, zonder tekenen van inflammatie bij endoscopie en histologie).
4. Mechanische complicaties van de pouch (strictuur of fistel).
5. Eindstandig ileostoma.
6. Ontlasting positief voor C. difficile, enterische pathogenen, ova of parasieten bij screening.
7. Actieve herpes zoster infectie of voorgeschiedenis met een gedissemineerde zoster infectie.
8. Aanwijzingen van een actieve infectie tijdens screening, of bekende voorgeschiedenis met HBV, HCV, HIV, of immunodeficientie.
9. Actieve of latente infectie met Mycobacterium tuberculosis (TB), onafhankelijk van eerdere behandelingen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-09-2021
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xeljanz
Generieke naam:	Tofacitinib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-09-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-10-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-07-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-07-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-04-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-05-2022

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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2020-002695-12-NL
CCMO	NL71383.018.20

Resultaten

Einddatum onderzoek:	05-07-2023
Totaal aantal deelnemers:	13