

Beoordeling van de door de patiënt gerapporteerde symptomen en endoscopische, histologische en biomarkerresultaten bij patiënten met acute pouchitis die met antibiotica zijn behandeld

Gepubliceerd: 05-07-2022 Laatste bijgewerkt: 21-09-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het beoordelen van de betrouwbaarheid en responsiviteit van de door de patiënt gemelde symptomen en endoscopische en histologische items voor het beoordelen van de ziekte-activiteit van pouchitis bij...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON54456

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

POUCHITIS

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Acute Pouchitis, inflammatoire darmziekten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Alimentiv B.V.

Overige ondersteuning: Alimentiv Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Beoordeling van endoscopische en histologische ziekteactiviteit, Patient gerapporteerde symptomen, Pouchitis, Reguliere antibiotische behandeling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De deelnemers zullen een pouchoscopie ondergaan volgens de zorgstandaard met afname van bipten bij de screening en in week 6 (EOS) ter evaluatie van de betrouwbaarheid en responsiviteit van endoscopische en histologische items ter beoordeling van de ziekte-activiteit van pouchitis. Bovendien zullen deelnemers dagelijks een eDagboek voor patiënten invullen voor de duur van het onderzoek ter evaluatie van de responsiviteit van de veranderende symptomen na behandeling. Er zullen bloedmonsters, slijmvliesbipten en ontlastingsmonsters afgenomen ter identificatie van biomarkers van ziekte-activiteit van pouchitis, biomarkers die te maken hebben de responsiviteit op de antibioticabehandeling en ter evaluatie van de verandering in het microbioom na behandeling met antibiotica en terugtrekking van de behandeling.

Symptomen van pouchitis

Onderzoekers in het onderzoekscentrum zullen de ernst van de symptomen van pouchitis beoordelen met behulp van de schaal voor Klinische algemene indruk van ernst (Clinical Global Impressions of Severity; CGI-S) bij de screening en in week 6 (EOS) en verandering in symptomen van pouchitis met behulp van de

schaal voor CGI van verandering (CGI of Change, CGI-C) in week 6. De deelnemers zullen hun symptomen beoordelen met behulp van de schaal voor Algemene indruk van Ernst door de patiënt (Patient's Global Impression of Severity, PGI-S) en een visueel analoge schaal (VAS) van 100 mm bij de screening en de verandering in de symptomen met behulp van de schaal voor Algemene indruk van verandering door de patiënt (Patient's Global Impression of Change, PGI-C) in week 6.

Bovendien zullen de deelnemers hun stoelgangfrequentie noteren en een score geven aan rectale bloedingen, dringendheid van de ontlasting en buikkrampen in een eDagboek voor patiënten bij de screening en voor de hele duur van het onderzoek. Bij de screening en in week 6 zullen deelnemers ook de fecale incontinentiescore van St. Mark (Vaizey Score) invullen en ook een vragenlijst over symptomen en de impact van pouchitis.

Endoscopische ziekte-activiteit

Deskundige centrale endoscopielezers zullen een score geven aan de endoscopische ziekte-activiteit van pouchitis in de ergst getroffen zone van het pouchlichaam met behulp van de Endoscopische pouchactiviteitsindex, Mayo endoscopische subscore en Eenvoudige endoscopische score voor CD, endoscopische componentenitems van de Ziekte-activiteitsindex voor pouchitis (Pouchitis Disease Activity Index, PDAI), de criteria van St. Mark, de activiteitsscore voor pouchitis van Heidelberg (Heidelberg Pouchitis Activity Score, HPAS), de Japanse diagnostische criteria voor pouchitis (Japanese Diagnostic Criteria for Pouchitis, JDCP), nieuwe items die geïdentificeerd worden door een gewijzigde methodologie voor onderzoek en ontwikkeling/Universiteit van California, Los

Angeles (Research and Development/University of California, Los Angeles, RAND/UCLA) en een VAS van 100 mm van globale endoscopische ziekte-activiteit van pouchitis (gaande van 0 voor *geen ziekte* tot 100 voor *ergste ooit gezien*)).

Histologische ziekte-activiteit

Deskundige centrale histopathologielezers zullen een score geven aan histologische ziekte-activiteit van pouchitis met de Robarts

Histopathologie-index, de Geboes-score, de Nancy-index, de score van histologische ernst van ziekte, ontwikkeld door Liszewski, een VAS van 100 mm van globale histologische ziekte-activiteit van pouchitis en histologische items uit de PDAI, criteria van St. Mark, HPAS, JDCP en nieuwe items gedefinieerd door een gewijzigde methodologie van RAND/UCLA.

De items van de PDAI, St. Mark's Criteria, HPAS, JDCP en nieuwe items geïdentificeerd door gewijzigde RAND/UCLA-methodologie.

Secundaire uitkomstmaten

n.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekteactiviteit van patiënten met pouchitis kan worden bepaald door elke combinatie van klinische symptomen, endoscopie of histopathologie. Momenteel bestaan er 5 indices voor het bepalen van de pouchitis ziekteactiviteit: de Heidelberg Pouchitis Activity Score (HPAS) en Pouchitis Disease Activity index (PDAI), welke bestaan uit klinische, endoscopische, en histologische items; de Japanase Diagnostic Criteria for Pouchitis (JDCP) welke bestaat uit klinische

en endoscopische items; de St. Mark's Criteria welke bestaat uit endoscopische en histologische items; en de Endoscopic Pouch Activity Index (EPAI) een index die alleen endoscopie items bevat. Ook bestaan er twee aangepaste versies van de PDAI: de gemodificeerde PDAI (mPDAI), welke bestaat uit klinische endoscopische items uit de PDAI en de Objective Pouchitis Score (OPS), welke bestaat uit histologische en endoscopische items uit de PDAI. De indices voor pouchitis waren voornamelijk ontwikkeld als hulpmiddel om klinici te helpen bij het diagnosticeren van pouchitis en waren niet bedoeld voor het gebruik als evaluerende indices in klinische onderzoeken, hoewel de PDAI en de mPDAI beide zijn gebruikt voor het bepalen van de effectiviteit van sommige behandelingen. Helaas zijn deze indices niet ontwikkeld met behulp van moderne klinimetrische methode en volledig gevalideerd, waardoor de robuust evaluatieve waarde voor deze indices nog onbekend is bij geneesmiddelenregistratie onderzoeken.

Met behulp van de geschiktheidsmethodologie bij onderzoek en ontwikkeling (University of California, Los Angeles [Rand/UCLA]), hebben experts 2 endoscopische items in bestaande indices als "ongepast" beoordeeld op basis van gezichtsvaliditeit. Het meest opvallende was "oedeem", dat in elke index wordt beoordeeld met een endoscopische ziekteactiviteitscomponent. Bovendien werden verschillende nieuwe items geïdentificeerd voor het beoordelen van de ziekteactiviteit. Samen suggereren deze bevindingen dat bestaande pouchitis-indices suboptimaal zijn. Een post-RAND betrouwbaarheidsonderzoek leverde verdere ondersteuning voor de ontoereikendheid van deze indices door een suboptimale betrouwbaarheid aan te tonen voor sommige items en een substantiele betrouwbaarheid en sterke correlatie met de algehele pouchitis-ziekte activiteit voor items die momenteel niet opgenomen zijn in de ziekteactiviteitsindices van pouchitis. De mate waarin deze items op veranderingen in ziekteactiviteit reageren moet nog worden bepaald.

Vrij recent hebben we de gezichtsvaliditeit van klinische, endoscopische en histologische items in de huidige pouchitis-indices beoordeeld met de RAND/UCLA-geschiktheidsmethodologie en hebben we een aanzienlijke onzekerheid gevonden bij experts met betrekking tot de geschiktheid van veel klinische, endoscopische en histologische items. Ondanks deze onzekerheid waren deskundigen het erover eens dat de frequentie van de ontlasting en de urgentie van de ontlasting geschikte symptomen van pouchitis waren om te beoordelen. Bovendien achtten deskundigen de beoordeling van endoscopische ziekteactiviteit in het lichaam van de pouch op zijn minst 10 cm boven de uitgang van de pouch als passend.

Deskundigen zijn het erover eens dat erosies en zweren, het percentage zweren, en het percentage van het aangedane gebied van de pouch geschikte endoscopische items zijn om bij pouchitis te evalueren. Voor histopathologie worden de mate van chronische ontsteking van de lamina propria (lymfocyten en plasmacellen), epitheliale neutrofielen en de aanwezigheid van erosies en ulceraties als geschikte bestaande histologische items beschouwd voor het beoordelen van pouchitis. Daarnaast adviseren experts bij pouchitis de lamina

propria-neutrofielen en epitheliale schade te beoordelen (inclusief oppervlakkige epitheliale schade en cryptevernietiging), deze worden bepaald in de Geboes-score en Robarts Histopathology Index (RHI) voor UC. De betrouwbaarheid en responsiviteit van bestaande indices en items voor pouchitis, evenals indices die vaak worden gebruikt bij inflammatoire darmaandoeningen (IBD), zullen in deze studie worden geëvalueerd en mogelijk wordt een nieuwe pouchitis-ziekteactiviteitsindex ontwikkeld.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het beoordelen van de betrouwbaarheid en responsiviteit van de door de patiënt gemelde symptomen en endoscopische en histologische items voor het beoordelen van de ziekte-activiteit van pouchitis bij patiënten die antibiotische behandeling ondergaan volgens de zorgstandaard (standard of care, SOC).

Een secundaire doelstelling van dit onderzoek is het ontwikkelen van een nieuwe index voor het beoordelen van de ziekte-activiteit bij pouchitis.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectief, open-label, observationeel onderzoek bij patiënten met acute pouchitis die worden behandeld met een SOC-behandeling met antibiotica (een bekende effectieve behandeling bij de meeste patiënten), ter evaluatie van de betrouwbaarheid en responsiviteit van bestaande indexen voor pouchitis en componenten voor de beoordeling van de ziekte-activiteit bij pouchitis. De planning is dat in totaal 43 deelnemers worden ingeschreven in klinische centra in Noord-Amerika en Europa.

Alle deelnemers met vermoedelijke acute pouchitis ondergaan een pouchoscopie volgens de zorgstandaard bij de screening, waarbij een onderzoeksgelateerd biopt wordt afgenomen. De deelnemers krijgen een antibioticabehandeling voorgeschreven volgens de huidige standaardzorgrichtlijnen voor een 4 weken (28 dagen) durende antibioticakuur. Voor onderzoekscentra in Nederland zal de geschikte antibioticabehandeling voor pouchitis worden gedefinieerd volgens lokale nationale richtlijnen, waarbij geldt dat deelnemers die niet reageren op 2 weken gebruik van het in eerste instantie voorgeschreven antibioticum de optie hebben om over te schakelen op een ander antibioticum en gedurende 2 tot 4 weken kunnen worden behandeld met het andere middel.

De deelnemers verzamelen ontlastingsmonsters met behulp van ontlastingsmonsterverzamelingskits voor thuisgebruik, voor analyse van fecaal calprotectine (FC), microbiom en metabolomica op 3 tijdpunten in het onderzoek: screening, einde behandeling (EOT) en week 6 (einde onderzoek [EOS]). Bloedmonsters worden afgenomen bij de screening en in week 6 (EOS) voor analyse van metabolomica, serologie, proteomica en RNA-sequencing.

De deelnemers beoordelen hun pouchitis-symptomen in een elektronisch dagboek (*eDagboek voor patiënten*) bij het screeningsbezoek, op symptomen ervaren voorafgaand aan de start van de antibioticabehandeling en daarna eenmaal per dag na de start van de antibioticabehandeling tot en met het bezoek in week 6 (EOS).

De deelnemers komen terug naar de het ziekenhuis in week 6 voor een follow-up pouchoscopie met biopsieën voor respectievelijk de endoscopische en histologische beoordeling van de ziekte-activiteit en een klinische beoordeling. De totale verwachte duur van de deelname van de individuele patiënt is ongeveer 6 weken na aanvang van de behandeling met antibiotica.

Endoscopische en histologische beoordelingen van de ziekte-activiteit. In totaal 3 geblindeerde deskundige endoscopisten en histopathologen zullen dienen als centrale lezers voor dit onderzoek en het beoordelen van respectievelijk de video's van de pouchoscopie en de histologische dia's. Gekoppelde video's van de pouchoscopie en de histologische dia's (baseline [screening] en week 6) van voldoende kwaliteit krijgen een score van centrale lezers (zie uitkomstmetingen). Voor het beoordelen van de betrouwbaarheid zal elke centrale lezer, met een tussenpoos van 2 weken, twee keer een score geven aan alle video's van de pouchoscopie en de histologische dia's van week 6. Voor het beoordelen van de responsiviteit wordt aan alle video's van de pouchoscopie/objectglaasjes bij de screening éénmaal een score gegeven, welke wordt vergeleken met de scores na de behandeling.

Ontwikkeling van de nieuwe index voor ziekte-activiteit bij pouchitis
Er wordt een nieuwe index ontwikkeld met behulp van meervoudige lineaire regressie van items die matige betrouwbaarheid en responsiviteit hebben. De index wordt intern gevalideerd met behulp van de bootstrap-methode met 2000 herhalingen.

Inschatting van belasting en risico

In deze real-world observationele studie met pouchitis patiënten waarvoor een reguliere antibiotische therapie is voorgeschreven, zijn de potentiële risico's van deelname boven op de risico's van de reguliere zorgbehandeling minimaal. Beoordelingen volgens standaardzorg kunnen verschillen afhankelijk van richtlijnen van lokale onderzoekcentra en/of regio-specifieke richtlijnen.

Studie specifieke bepalingen welke niet beschouwd worden als standaardzorg kunnen omvatten: biopsie afname tijdens de pouchoscopie tijdens Screening (de pouchoscopie bij screening zal zelf volgens standaardzorg zijn), een aanvullende pouchoscopie met biopsie op week 6 (einde van studie (EOS)), verzamelen van ontlastingsmonster, verzamelen van bloed monsters, en het invullen van het dagelijkse elektronische patiënt eDagboek:

- Pouchoscopieën en bipten zijn in het algemeen goed verdraagbaar, daarentegen is er wel een toegenomen risico voor het ontstaan van een bloeding, en in zeldzame gevallen, een perforatie van de pouch.
- Deelnemers verzamelen ontlastingsmonsters met behulp van een thuisverzamelkit voor de ontlastingsmonsters voor de Screening, Einde van Behandeling (EOT), en Week 6 (EOS) visite. De lasten voor de patient worden geminimaliseerd doordat ontlastingsmonster verzamel kits vooraf worden gegeven en doordat monsters naar de kliniek gemaïld kunnen worden of persoonlijk afgegeven kunnen worden in de kliniek voor de monsters bij Screening en EOT.
- Afnam van bloedmonsters tijdens Screening en Week 6 (EOS) voor de analyse van studiespecifieke metabolomie, serologie, proteomie en RNA-sequencing. Risico*s die geassocieerd zijn met bloedafname omvatten pijn, blauwe plekken, een minimal risico voor infectie op de plek van prikken, en duizeligheid.
- Tot slot, deelname aan deze studie zal bestaan uit het dagelijks bijhouden van een elektronisch dagboek voor de pouchitis symptomen. Alwaar het invullen van dit dagboek zorgt voor een toegenomen last voor deelnemers, is deze last in mindering gebracht door de proefpersonen in staat te stellen dit dagboek elektronisch via hun mobiel of computer te kunnen invullen.

Het mogelijke voordeel voor deelnemers aan dit onderzoek is dat hun pouchitis symptomen nauwlettender in de gaten worden gehouden. De resultaten van deze studie zullen naar verwachting toekomstige patienten kunnen helpen, doordat een volledig gevalideerde index voor de bepaling van de ziekteactiviteit van pouchitis de ontwikkeling van nieuwe medicijnen voor chronische pouchitis kan stimuleren. Daarnaast kan deze studie minder invasieve prognostische biomarkers identificeren voor de reactiviteit op antibiotica, welke ervoor kunnen zorgen dat clinici patienten kunnen identificeren die waarschijnlijk niet zullen reageren op antibiotica en daarmee voorkomen dat een potentiële ineffectieve eerste-lijns behandeling wordt voorgeschreven en daarmee bijdragen aan het sneller leveren van een effectieve therapie.

In het algemeen wordt de afweging van het risico tegenover het voordeel van dit onderzoek als gunstig beschouwd. De potentiële voordelen voor toekomstige patienten wegen zwaarder dan de minimale risico*s die de proefpersonen ondervinden.

Contactpersonen

Publiek

Alimentiv B.V.

Hullenbergweg 278-308 3rd floor

Amsterdam 1101 BV
NL

Wetenschappelijk

Alimentiv B.V.

Hullenbergweg 278-308 3rd floor
Amsterdam 1101 BV
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

de deelnemers moeten vóór deelname aan het onderzoek voldoen aan elk van de volgende criteria:

1. Volwassenen ≥ 18 jaar oud
2. Ileo pouch-anale anastomose (IPAA) voor colitis ulcerosa (UC) (alleen J-zakje) ≥ 6 maanden voorafgaand aan screening
3. Diagnose van acute pouchitis bij de screening aan de hand van ontlastingsfrequentie (een absolute waarde van ≥ 6 ontlastingen/dag EN een toename van ≥ 3 ontlastingen/dag boven de post-IPAA baseline) en lokale endoscopie (aanwezigheid van ≥ 1 erosie of ulceratie van de pouch bij endoscopie [met uitzondering van ulceratie die optreedt binnen 1 cm van de niet- of hechtingslijn van de pouch]).
4. Neemt momenteel geen antibiotica voor pouchitis en heeft geen systemische antibiotica gebruikt om welke reden dan ook binnen 4 weken vóór de pouchoscopie bij de screening. NB: Starten met antibiotica voor behandeling van acute pouchitis voorafgaand aan de pouchoscopie bij de screening is alleen toegestaan als de deelnemer de behandeling start binnen 48 uur voorafgaand aan de pouchoscopie bij de screening; gebruik buiten het venster van 48 uur is niet

- toegestaan en deze patiënten mogen niet in het onderzoek worden geïnccludeerd.
5. Huidige behandeling met de geneesmiddelen 5-aminosalicylzuur, immunosuppressiva, antidiarreemiddelen, antimotiliteitsmiddelen en probiotica is toegestaan als de patiënt gedurende ≥ 4 weken voorafgaand aan de screening een stabiele dosis heeft gekregen. De dosis van de gelijktijdige behandeling moet stabiel blijven tijdens de onderzoeksperiode.
6. Mogelijkheid hebben om volledig deel te nemen aan alle aspecten van dit klinisch onderzoek.
7. Er moet schriftelijke, geïnformeerde toestemming worden verkregen en gedocumenteerd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

deelnemers die één van de volgende aandoeningen hebben, moeten worden uitgesloten van het onderzoek:

1. Pouchvorming naast het J-zakje (bijv. W-, S- en Kock-zakjes).
2. IPAA bij familiale adenomateuze polyposis.
3. Pouchitis die is veroorzaakt door andere inflammatoire etiologieën (bijv. ischemie of infectie).
4. Antibiotica-afhankelijke pouchitis, gedefinieerd door ≥ 3 maanden cumulatief gebruik van antibiotica in de 12 maanden voorafgaand aan de screening.
5. Geïsoleerde rectale manchetontsteking, anale of ileo anastomotische vernauwing van het zakje, perforerende complicaties of bekkensepsis.
6. Bekende ziekte van Crohn (CD) of vermoede CD van de pouch, gedefinieerd als complexe perianale/pouchfistel en/of omvangrijke lengte van de prepouch-ileitis met diepe ulceratie.
7. Verwachte veranderingen in de behandeling tijdens de onderzoeksperiode.
8. Gebruik van orale corticosteroïden. Deelnemers moeten binnen 1 maand vóór de screening zijn gestopt met orale corticosteroïden.
9. Huidig gebruik van geavanceerde orale kleinmoleculaire geneesmiddelen (bijv. Januskinase [JAK]-remmers) voor de behandeling van pouchitis. Deelnemers moeten gestopt zijn met behandeling met orale kleinmoleculaire geneesmiddelen binnen 2 weken vóór de screening.
10. Mislukte (d.w.z. inadequate respons bij, verlies van respons bij of intolerantie voor) 2 of meer middelen of klassen geavanceerde behandelingen zoals biologische geneesmiddelen en/of kleinmoleculaire geneesmiddelen (d.w.z. 1 biologische geneesmiddel en 1 JAK-remmer, 2 biologische geneesmiddelen in dezelfde klasse of 2 biologische geneesmiddelen uit verschillende klassen) voor de behandeling van pouchitis.
11. Deelnemers die zwanger zijn of borstvoeding geven.
12. Bekende voorgeschiedenis van allergie, intolerantie of refractair zijn voor ciprofloxacin EN metronidazol EN enig bestanddeel van de combinatie amoxicilline/kaliumclavulaan.
13. Niet in staat zijn om endoscopische evaluatie te ondergaan.

14. Ernstige onderliggende ziekte, anders dan acute pouchitis en UC, die naar het oordeel van de onderzoeker het vermogen van de deelnemer om volledig deel te nemen aan de studie kan verstoren.
15. Voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik die naar de mening van de onderzoeker het vermogen van de deelnemer om de onderzoeksprocedures na te leven kan verstoren.
16. Eerdere deelname aan het huidige onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 01-08-2022

Aantal proefpersonen: 5

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-07-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-03-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-11-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

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

CCMO

ID

NL78787.018.21