

Gepersonaliseerde Azitromycine/metronidAZole in combinatie met standaard inductie therapie, voor het bereiken van een microbioom structuur en metagenoom veranderingen geassocieerd met aanhoudende remissie bij kinderen met ziekte van Crohn: een pilot studie

Gepubliceerd: 04-02-2020 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Het primaire doel is het evalueren van de potentiële werkzaamheid van gepersonaliseerde adjunctieve antibiotische therapie voor het handhaven van de klinische remissie bij pediatrische patiënten die CDED-inductietherapie ondergaan voor milde tot...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55227

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PAZAZ

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

chronische darmontsteking, Inflammatoire darmziekten

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Crohn's and Colitis foundation of America; Wetenschappelijke Adviesraad van Stichting Steun Emma Kinderziekenhuis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: (aanhoudende) remissie, antibiotica, microbioom, Ziekte van Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstvariabele: aanhoudende remissie gedefinieerd als geen behoefte aan re-inductie voor klinische opvlamming (zoals nieuw verloop van voedingstherapie, noodzaak om steroïden te starten), steroïde afhankelijkheid, biologisch (anti-TNF) gebruik en / of darmchirurgie in periode van 12 maanden.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstvariabelen: Longitudinale (geclusterd en ten opzichte van baseline) veranderingen in ziekteactiviteitindices (PCDAI: 0-100), componenten en ontstekingsmarkers in ontlasting, en bloed bij elk studiebezoek tot 12 maanden. Daarnaast ook nog longitudinale (geclusterde en ten opzichte van baseline) veranderingen in door de patiënt gerapporteerde uitkomsten (PRO) gedurende 12 maanden.

Verkenkende uitkomstvariabele: longitudinale (geclusterde en ten opzichte van baseline) veranderingen in de fecale microbioom samenstelling of in het totale metagenoom. De veranderingen zullen worden geanalyseerd op verband met

veranderingen in ziekteactiviteit (bijv. terugval of aanhoudende remissie) in de periode tot 12 maanden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Crohn (CD) omvat een groot gedeelte van de inflammatoire darmaandoeningen (IBD), gekenmerkt door transmurale ontsteking door het maag-darmkanaal, met vaak betrokkenheid van het ileum en het colon. Chronische ontsteking in het maag-darmkanaal kan leiden tot progressieve weefselschade die leidt tot ernstige complicaties die een operatie vereisen, waaronder abdominale abcessen, fistels en darmvernauwingen. CD is zeer heterogeen met betrekking tot de leeftijd van aanvang, de locatie van de ziekte (met de anatomische omvang) en het gedrag (zoals inflammatoire of stricturerende / penetrerende ziekte). Het ziekteverloop is ook zeer variabel bij patiënten met sommigen die chronisch actieve ernstige ziekte ervaren, terwijl anderen intermitterende periodes van klinische remissie en verergering van de ziekte hebben (d.w.z. *flares*). Patiënten reageren ook zeer variabel op therapie, alleen zijn de redenen hiervoor nog niet volledig begrepen.

De huidige behandelingen voor CD zijn niet alleen bedoeld om de symptomen te beheersen, maar ook om klinische remissie en mucosale genezing (diepe remissie) te handhaven. Onlangs bleek het Crohn's Disease Exclusion dieet geassocieerd te zijn met een vergelijkbare werkzaamheid maar superieure tolerantie en behoud van remissie vergeleken met exclusieve enterale voeding in een gerandomiseerde studie. Corticosteroïden, enterale voeding, thiopurines, methotrexaat en biologische middelen (zoals monoklonale antilichamen tegen tumornecrosefactor- α : *anti-TNF*) zijn effectief om ontstekingsactiviteit te moduleren, maar chirurgie is vaak nog steeds vereist.

De exacte oorzaak van CD is onduidelijk, maar het huidige denken is dat ziekte het gevolg is van een gebrekkige of ongepaste activering van de mucosale immuunsysteemreactie op commensale darmmicrobiota, ofwel het darmmicrobioom. Bepaalde bacteriën kunnen zich hechten aan epitheelcellen van het ontstoken slijmvlies en granulomen binnendringen om te repliceren in macrofaag fagolysosomen. Talrijke CD-gevoeligheidsgenen zijn betrokken bij routes die aangeboren immuniteit, herkenning van bacteriële pathogenen en behandeling van intracellulaire bacteriën regelen.

Het gebied van microbiomonderzoek is de afgelopen jaren exponentieel gegroeid. Studies met behulp van next-generation sequencing en nieuwe bioinformatica benaderingen zijn begonnen met het karakteriseren van fundamentele verschillen

in het darmmicrobioom bij kinderen (en volwassenen) met CD versus gezonde controles. Het ileum en de dikke darm zijn dichtbevolkt met een verscheidenheid aan metabolisch actieve bacteriën die interageren met het immuunsysteem van de gastheer. De collectieve genomische inhoud van het microbioom - het metagenoom - bevat naar schatting ten minste 100 keer meer genen dan het menselijke genoom. De invloed van het microbioom op ziektepathogenese en progressie bij CD is een belangrijk aandachtsgebied van het onderzoek, omdat een uitsplitsing van de balans tussen beschermende en schadelijke bacteriën ('dysbiose' genoemd) de huidige heersende hypothese is voor de ontwikkeling van CD. Dierstudies hebben aangetoond dat bacteriële belasting en de samenstelling van bacteriegemeenschappen zowel de plaats als de mate van ontsteking in het maag-darmkanaal kunnen beïnvloeden. Verschillende studies die microbiële profilering en diepgaande sequentietechnieken toepassen op het collectieve DNA-gehalte van darmmicrobiota (d.w.z. microbioom) van CD-patiënten hebben verschillende microbioomprofielen aangetoond die zijn geassocieerd met verschillende klinische resultaten of reacties op de behandeling.

De waarschijnlijke rol voor bacteriën bij het veroorzaken van ziekteactiviteit impliceert dat antibiotica een rol kunnen spelen bij CD-therapie. Hoewel verschillende meta-analyses het gebruik van antibiotica ondersteunen bij het beheersen van luminale ontsteking, zijn de resultaten van individuele onderzoeken tot nu toe heterogeen. Onlangs is gevonden dat een combinatie van azithromycine/metronidazol superieur is aan alleen metronidazol voor inductie van remissie en verbetering van fecale calprotectine. De individuele responsen op deze antibioticabehandeling waren echter variabel en lieten zien dat het percentage klinische respons gelijk was aan dat van remissie. Dit 'alles of niets'-fenomeen suggereert dat het effect van antibiotica afhankelijk kan zijn van het type microbiota in de darm en hun gevoeligheid voor antibiotica.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is het evalueren van de potentiële werkzaamheid van gepersonaliseerde adjunctieve antibiotische therapie voor het handhaven van de klinische remissie bij pediatrie patiënten die CDED-inductietherapie ondergaan voor milde tot matige ziekte van Crohn die een terugval-geassocieerd microbioomprofiel hebben.

De secundaire doelstellingen zijn het evalueren van de potentiële werkzaamheid van gepersonaliseerde adjunctieve antibiotische therapie bij het verbeteren van patiënt-gerapporteerde outcome, componenten van vastgestelde ziekteactiviteit bij remissie, evenals 'biochemische' remissie bij pediatrie patiënten die CDED inductietherapie ondergaan voor milde tot matige ziekte van Crohn met een relaps-geassocieerd microbioomprofiel.

Het verkennende doel is om de relatie tussen veranderingen in de samenstelling van het microbioom van het onderwerp en veranderingen in ziekteactiviteit in de

tijd te onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Dit is een multi-center, gerandomiseerde, gecontroleerde open-label add-on pilot studie met als doel om de werkzaamheid van gepersonaliseerde aanvullende antibiotica (azitromycine + metronidazol) therapie boven op inductietherapie te evalueren bij pediatrische patiënten met milde tot matige ziekte van Crohn (CD) die een terugval-gebonden microbioomprofiel hebben. De studiehypothese is dat adjunctieve antibioticatherapie de klinische respons op CDED-inductietherapie zal verbeteren in een subgroep van CD-patiënten met een met terugval-geassocieerd microbioomprofiel. Dit is een add-on trial voor proefpersonen die al CDED-krijgen. Er zullen geen placebo's zijn.

Voorafgaand aan het starten van gouden standaard inductietherapie in week 0, zullen proefpersonen een baseline faeces monster verstrekken dat zal worden gescreend op microbioomprofielen geassocieerd met het risico op terugval volgens een vastgesteld statistisch model.

In week 4 worden proefpersonen met een terugval-geassocieerd microbioom gerandomiseerd in een controle-arm die nog 8 weken CDED-inductietherapie zal blijven ontvangen, of een behandelingsarm die aanvullende antibiotische therapie krijgt naast het blijven ontvangen van CDED inductietherapie gedurende nog eens 8 weken. Patiënten die geen terugval-geassocieerd microbioom hebben, zullen een afzonderlijke controle-arm ingaan die gouden standaard-inductietherapie zal blijven ontvangen en gegevens zullen verzamelen voor verkennende doeleinden. Patiënten die niet in klinische remissie zijn tegen week 4 zullen antibiotica-therapie ontvangen ongeacht de microbioom profiel bij aanvang. De proefpersonen worden nog 40 weken na de behandelingsperiode gevolgd (in totaal 52 weken).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Antibiotica worden in de interventie groep oraal toegediend gedurende een periode van 8 weken. Azithromycine wordt toegediend in een dosis van 7,5 mg / kg tot een maximum van 500 mg / dag gedurende 5 opeenvolgende dagen per week gedurende de eerste 4 weken en daarna 3 opeenvolgende dagen / week gedurende 4 weken. Metronidazol wordt tweemaal daags 10 mg / kg toegediend tot maximaal 1000 mg / dag gedurende 8 weken.

Inschatting van belasting en risico

De beschikbare informatie suggereert dat de huidige klinische studie een aanvaardbare risico-batenverhouding heeft.

Ongeveer 50% van de pediatrische patiënten met CD zal terugvallen binnen een jaar na het starten van inductietherapie. Dit vereist herhaalde inductie-kuren en / of escalatie in behandeling. Patiënten in de antibiotica groep van deze

studie zullen standaardtherapie ontvangen en hebben dus een vergelijkbaar risico op terugval als personen in de controle-armen. In groep C (proefpersonen die geen remissie bereiken met nutritionele inductietherapie alleen) zal er geen randomisatie zijn en zullen antibiotica worden gegeven als aanvullende inductiebehandeling.

Het risico op zeldzame, maar ernstige, hartgerelateerde bijwerkingen van azitromycine wordt geminimaliseerd door patiënten te screenen op hartritmestoornissen voorafgaand aan toediening van antibiotica. Metronidazol vormt een minimaal risico voor de proefpersonen en wordt routinematig gebruikt bij deze pediatrische populatie. De veiligheidsbewakingsmethoden die door dit protocol worden toegepast, zijn voldoende om de veiligheid van de proefpersonen te beschermen en alle verwachte ongewenste voorvallen op te sporen.

Patiënten in de antibiotica groep kunnen direct gezondheidsvoordeel ervaren door de studiebehandeling door hun risico op terugval te verminderen, waardoor extra darmschade evenals extra immuunonderdrukking of chirurgie kan worden vermeden. Er is geen extra direct voordeel voor proefpersonen in de referentiearmen omdat zij standaardzorg krijgen. De opgedane kennis uit deze studie zou kunnen leiden tot verbeterde behandelmethoden voor een subgroep van patiënten met een relaps-geassocieerd microbioomprofiel.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Gedateerd en ondertekend informed consent formulier met toestemming voor deelname
2. Akkoord met deelname onderzoek en bereidheid om deel te nemen aan alle studie procedures gedurende de gehele duur van het onderzoek
3. Man of vrouw, tussen 3-17 jaar oud
4. Gediagnostiseerd met ziekte van Crohn volgens de standaard klinische en histologische criteria, met bevestiging van diagnose in uiterlijk 36 maanden voor week 0 van het onderzoek
5. Symptomen passend bij mild tot matige ziekte van Crohn, gedefinieerd als een PCDAI score >10 (of >7.5 zonder lengte) en ≤ 37.5
6. Bewijs van inflammatie gebaseerd op een van de volgende: faeces calprotectine ≥ 250 microgram/g in 30 dagen voor week 0 of volgens endoscopisch en histologisch bewijs verkregen aanwijzingen tijdens een endoscopie binnen 30 dagen voorafgaand aan week 0

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Actueel of voormalig gebruik van TNF-alfa remmers of andere biologicals
2. Aanwezigheid van stricturen, penetrerende (intestinale of perianale) en/of fistulerende ziekte van Crohn
3. Zwangerschap of lactatie
4. Het hebben ondergaan van intestinale resectie
5. Diagnose met Clostridium Difficile infectie (indien uitgevoerd voor klinische indicatie)
6. Behandeling met een andere geneesmiddel of interventie voor onderzoeksdoeleinden in de 30 dagen voorafgaand aan week 0 bezoek
7. Risicofactoren voor arytmie, lang QTc in voorgeschiedenis, hypokaliemie,

hypomagnesiemie, bradycardie (in rust), inname van medicatie geassocieerd met QT verlenging

8. Voorgeschiedenis met Cockayne syndroom

9. Hematologische aandoening in de voorgeschiedenis die kan resulteren in leukopenie (zelfs indien leukocyten bij screening normaal zijn)

10. Bestaande allergie of intolerantie voor azytromycine of metronidazol

11. Gebruik van intraveneuze anti-infectieuze middelen in de 35 dagen voorgaand week 0 bezoek of orale anti-infectieuze middelen 14 dagen voor week 0 bezoek

12. Gebruik van orale aminosalicylaten die geen stabiele dosis voor langer dan, of gestopt in, de 14 dagen voorafgaand aan week 0 bezoek

13. Gebruik van cyclosporine, tacrolimus of mycofenolaat mofetil. Stabiele doses (geen verandering in 14 dagen voorafgaand aan week 0) van azathioprine, 6-mercaptopurine of MTX zijn geen reden voor exclusie

14. Feacestransplantatie in 35 dagen voor week 0 bezoek

15. Screenende labwaarden of andere analyses die een van de volgende resultaten laat zien:

- ASAT, ALAT >2x bovenste grenswaarde (lokale grenswaarden)

- Ureum, creatinine > 1.5 keer bovenste grenswaarde (lokale grenswaarden)

- White blood cell (WBC) count < 3.0 x 10⁹ /L

- Totale bilirubine ≥20 micromol/liter (1.17 mg/dl); behalve voor deelnemers met geïsoleerde elevatie van indirect bilirubine gerelateerd aan syndroom van Gilbert

- Hemoglobine <80g/L

- Trombocyten <100.000/μL

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 13-08-2021
Aantal proefpersonen: 20
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Flagyl
Generieke naam: Metronidazol
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Zithromax
Generieke naam: Azitromycine
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-02-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 07-01-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 21-05-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 10-06-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 22-11-2021
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2021
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	EUCTR2019-004219-29-NL
CCMO	NL71847.018.19