

Oraal versus intraveneus ijzer bij IBD patiënten met anti-inflammatoire therapie

Gepubliceerd: 21-03-2022 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

In dit onderzoek bekijken we of bij patiënten met een milde- tot matige ontstekingsziekte van de darm (IBD), met bloedarmoede, die ook medicijnen gebruiken welke het immuunsysteem remmen, ijzertabletten even goed werken als ijzer via het intraveneus...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Niet-hemolytische anemieën en beenmergdepressie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56145

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

OVI-IBD

Aandoening

- Niet-hemolytische anemieën en beenmergdepressie
- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

colitis ulcerosa, ziekte van Crohn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMW subsidie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: IBD, Ijzersuppletie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Normalisatie van de Hb-concentratie ($> 7,3$ mmol/l (vrouwen) of $> 8,0$ mmol/l (mannen)) vanaf baseline tot week 12 in zowel orale als iv ijzer suppletie groep.

Secundaire uitkomstmaten

- Verandering in Hb ten opzichte van baseline in week 4, 12 en 16 weken
- Ferritine > 100 microg/l in week 4, 12 en 16
- Voorkeur van de patiënt voor oraal versus iv ijzer bij baseline en in week 16
- Verandering in ziektespecifieke kwaliteit van leven (IBDQ) en algemene/generieke kwaliteit van leven (EQ-5D-5L18) in week 16 in vergelijking met baseline
- Zorggebruik (met behulp van de iMCQ en iPCQ vragenlijst¹⁹), bij baseline en week 16
- Therapietrouw met de gemodificeerde MMAS20 voor patiënten in de orale ijzergroep in week 4, 8 en 12 en in week 16 als patiënten nog ijzer gebruiken volgens het protocol.
- De correlatie van ziekteactiviteit en respons op ijzertherapie
- Percentage patiënten dat hypofosfatemie ondervond tijdens de ijzertherapie.
- Aantal (ernstige) bijwerkingen en bijwerkingen volgens MedDRA-criteria.
- Verandering in mHI van baseline tot week 12 en 16.
- Correleert de reactie op ijzertherapie met ziekteactiviteit?

- Hoe vaak ervaren patiënten hypofosfatemie als bijwerking van ijzertherapie?
 - Hepcidine - en oplosbare Transferrine Receptor (sTfR) - fecale calprotectine
- / CRP ratio bij baseline en week 12

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ijzertekort en bloedarmoede door ijzertekort komen vaak voor bij patiënten met ontstekingsziekten van de darmen (IBD) zoals ziekte van Crohn of colitis ulcerosa. Ijzertekort met of zonder bloedarmoede kan veel verschillende klachten veroorzaken en daarbij kwaliteit van leven verminderen. De behandeling van ijzertekort bij patiënten met IBD is moeilijker dan bij gezonde mensen. Het komt omdat in aanwezigheid van IBD en onder bepaalde omstandigheden (bijvoorbeeld een periode van ernstige darmontsteking en bloedverlies uit beschadigde darmslijmvlies) ijzer moeilijker wordt opgenomen.

Ijzertekort bij patiënten met IBD kan zowel met ijzertabletten of ijzerinfuus worden behandeld, maar beide type behandelingen hebben voor- en nadelen. Bijvoorbeeld, ijzertabletten moeten een langere periode gebruikt worden om het gewenste effect te bereiken en ze kunnen buikklachten veroorzaken. Maar ijzerbehandeling met tabletten is patiëntvriendelijker dan ijzertoeediening via het infuus, omdat patiënten niet tijdelijk opgenomen hoeven te worden in het ziekenhuis (wat betekent dat patiënten bv vrij van werk of school moeten nemen) en geprikt hoeven te worden. Een ijzerinfuus kan het gewenste effect soms al met 1 infuus bereiken. Sommige patiënten kunnen reageren met een allergische reactie op het ijzerinfuus.

Tot nu toe weten artsen en onderzoekers niet wanneer ijzertabletten of juist het ijzerinfuus het beste gegeven zou kunnen worden. En dit is zeker onbekend als patiënten ook medicijnen gebruiken die het immuunsysteem remmen. Er zijn aanwijzingen dat dan de opname van oraal tabletten ijzer prima gaat, maar dat is niet goed uitgezocht. Gedurende dit onderzoek willen we beoordelen of bij patiënten met colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn, met actieve ziekte maar ook gelijktijdig gebruik van immuun-onderdrukkende medicijnen, de toedieningsvorm van ijzer (oraal tabletten danwel intraveneus via infuus) gelijk effect heeft op de mate van hemoglobine (Hb) stijging.

Doel van het onderzoek

In dit onderzoek bekijken we of bij patiënten met een milde- tot matige ontstekingsziekte van de darm (IBD), met bloedarmoede, die ook medicijnen

gebruiken welke het immuunsysteem remmen, ijzertabletten even goed werken als ijzer via het intraveneus infuus (is de zelfde stijging van hemoglobine aanwezig na 12 weken). Indien wel, dan kunnen we de kosten van ijzerbehandeling enorm verlagen.

Onderzoeksopzet

Een gerandomiseerde, prospectieve non-inferiority, multicenter trial.

Totaal 152 patiënten met IBD worden geïncludeerd in 1 van beide groepen.

- Groep 1. De mensen in deze groep krijgen orale ijzertabletten *ferrofumaraat* 1dd 200 mg
- Groep 2. De mensen in deze groep krijgen een ijzerinfuus met dosering volgens richtlijn.

Groep 1:

4 weken na baseline:

als Hb genormaliseerd is: dosisverlaging voor de volgende 12 weken (1dd 100 mg)

als Hb < 0,5mmol dan bij start: einde studie

als Hb nog te laag is, maar niet dalende: zelfde dosis zo door de komende 8 weken

12 weken na baseline:

als Hb is genormaliseerd; nog 4 weken lagere dosis (1dd 100 mg)

als Hb niet is genormaliseerd; einde studie

Groep 2:

4 weken na baseline infuus:

als Hb normaal is: follow-up

als Hb niet is genormaliseerd: herhaal infuus eenmalig

Bloed en de ontstekingswaarde in de ontlasting wordt bepaald op baseline, week 4, 12 en week 16.

Vragenlijsten kwaliteit van leven, zorgconsumptie, en ziekteactiviteit wordt gevraagd gedurende het onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoekspatiënten zullen worden behandeld met intraveneus ijzer of oraal ijzer. De merknaam van het infuusijzer is afhankelijk van het ziekenhuisbeleid en de doses zullen volgens de aanbevolen richtlijnen zijn (gewicht van de patiënt, zie hieronder). Iv ijzer is intramurale medicatie zonder add-on status en heeft een infuus nodig op de dagbehandeling.

Patiënten gerandomiseerd in de orale groep, krijgen allemaal ferrofumaraat 200 mg 1 dd voorgeschreven. Zowel de iv als de orale formulering betreft zorg die vergoed wordt (iv indirect via DBC).

Inschatting van belasting en risico

Er wordt een extra buisje bloed afgenomen op dezelfde momenten als patient dat voor reguliere polibezoeken doet.

De onderzoekshandelingen, namelijk de bepaling van het ijzergehalte en andere bloedbepalingen behoren tot standaard zorg.

Vragenlijsten invullen is niet invasief en geeft geen nadelige effecten.

Uiteraard kost het wel wat tijd om dit te doen.

De ijzerbehandeling kan bijwerkingen geven. De volgende bijwerkingen komen voor bij gebruik van ijzertabletten: verstopping, toename van winderigheid, zwart verkleurde ontlasting, diarree, buikpijn.

De volgende bijwerkingen komen voor bij een ijzerinfuus: (ernstige) allergische reactie (anafylaxie). De ernstige reactie komt zeer zeldzaam voor.

Alle (IBD-gerelateerd of niet aan IBD-gerelateerd) behandeling(en) kan zoals normaal gegeven/doorgezet worden. Een uitzondering is gebruik van proton-pomp remmers; er zal geadviseerd worden om protonpompremmers gedurende de behandeling met orale ijzer tijdelijk te staken of switchen naar een andere type antacida omdat protonpompremmers de absorptie van orale ijzer kunnen beperken. Proefpersonen die in intraveneus ijzer groep gerandomiseerd worden kunnen protonpompremmers blijven gebruiken.

Meedoen aan het onderzoek kan deze nadelen hebben voor de patient:

- Patient en de behandelend arts kunnen niet meer zelf bepalen welke vorm van toediening gebruikt zal worden (ijzertabletten of toediening via infuus).
- Patient kan last krijgen van de bijwerkingen of nadelige effecten van de ijzerbehandeling, zoals hierboven beschreven.
- Meedoen aan het onderzoek kost u extra tijd.
- De patient moet zich houden aan de afspraken die horen bij het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
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)

- Bewezen IBD diagnose (Ziekte van Crohn, Colitis Ulcerosa, IBD-onbepaald)
- Volwassenen (≥ 18 jaar)
- Hb level tussen 6,2 - 7,3 mmol/L (vrouwen) of tussen 6,2 - 8,0 mmol/L (mannen)
- ferritine < 100 $\mu\text{g/L}$ en een transferrine saturatie $< 20\%$ binnen 4 weken van de studie inclusie
- CRP > 5 mg/L en/of fecal calprotectin > 150 binnen 4 weken van de randomisatie
- Patienten met immunosuppressieve medicatie (thiopurine, methotrexate, biologicals, JAK inhibitor) gedurende ten minste 8 weken of patienten met prednison, gedurende ten minste 2 weken
- Patienten met een milde tot matige ziekte activiteit, met een PGA (Physician

Global Assessment) score van 1 of 2.

- ondertekende toestemmingsverklaring

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Anemie door een andere oorzaak dan ijzerdeficientie of chronische ziekte (bv hemoglobinopathie)
- Ernstige ziekte, met een PGA score van 3
- IBD patients met een locatie anders dan ileum en/of colon (volgens behandelaar)
- Gedocumenteerde intolerantie voor oraal of intraveneuze ijzer
- Bloed transfusie of therapie met oraal of intraveneuze ijzer binnen de afgelopen acht weken
- Foliumzuurdeficientie ($<2.5 \mu\text{g/ml}$)
- Vitamine B12 deficientie ($<150 \text{ mg/l}$)
- Gedocumenteerd voorgeschiedenis van levercirrose, hartfalen, hemoglobinopathie, auto-immuun hemolytische anemie, myelodysplastisch syndroom, of chronische obstructieve longziekten (COPD)
- Gedocumenteerde voorgeschiedenis van recente therapie i.v.m. een maligne aandoening (met uitzondering van een dermatologische maligne aandoeningen zoals basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom). Patiënten kunnen geïncludeerd worden indien de kankerbehandeling langer dan 6 maanden voor het moment van inclusie afgerond was.
- Gedocumenteerde voorgeschiedenis van bariatrische of maag-/duodenum resecties i.v.m. benigne of maligne aandoeningen.
- Nierfalen (gedefinieerd als $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$)
- Gedocumenteerde zwangerschap of borstvoeding op het moment van inclusie
- Gedocumenteerde grote operatie (bijv. laparotomie) binnen de laatste zes weken vooraf het inclusie moment.
- (Tijdelijke) wilsonbekwaamheid (bijv., in verband met cognitieve/psychologische aandoeningen of opname in Intensive Care Unit)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Controle: Geneesmiddel
Doel: Organisatorisch/zorgonderzoek

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 02-06-2022
Aantal proefpersonen: 152
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-03-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-03-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-12-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-03-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.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	ID
CCMO	NL79363.058.21