

Een prospectief, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek ter vergelijking van REMICADE® (infliximab) en placebo bij de preventie van recidive bij patiënten met de ziekte van Crohn die operatieve resectie ondergaan en bij wie sprake is van een verhoogd risico op recidive

Gepubliceerd: 02-07-2010 Laatste bijgewerkt: 17-08-2024

Primaire doelstelling De primaire doelstelling van dit onderzoek is het vergelijken van de werkzaamheid van infliximab met die van placebo bij de preventie van klinische recidive van ZC tot en met Week 76, gedefinieerd als een samengesteld eindpunt...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36520

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PREVENT

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

ziekte van crohn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen Biologics BV

Overige ondersteuning: Janssen Biologics BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: infliximab, placebo gecontroleerd, ziekte van Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is klinische recidive van ZC tot en met Week 76.

Klinische recidive is een samengesteld eindpunt dat als volgt is gedefinieerd:

- Een toename van ≥ 70 punten ten opzichte van baseline voor de CDAI-score; en
- Een CDAI-score van ≥ 200 ; en
- Endoscopisch bevestigde recidive. Endoscopisch bevestigde recidive is gedefinieerd als een Rutgeerts-score van ≥ 12 op de plaats van de anastomose of het equivalent daarvan elders in het maag-darmkanaal.
- Als, volgens de onderzoeker, de symptomen van de patiënt vooral wijzen op diarree, moet een negatieve ontlastingstest voor *C. difficile* aanwezig zijn om aan te tonen dat de juiste ZC oorsprong de oorzaak is
- of
- De ontwikkeling van een nieuwe actieve externe fistel
- of
- De heropening en activatie van een eerder bestaande actieve externe fistel

of

- De ontwikkeling van een nieuwe interne fistel

of

- De ontwikkeling van een nieuw periaanaal abces

of

- De ontwikkeling van een nieuw intra-abdominaal abces meer dan 3 maanden na de datum van de index operatie

Opmerking: de "baseline" CDAI verwijst naar de CDAI die verzameld is gedurende de screeningsperiode, die de patiënt heeft gekwalificeerd voor deze studie.

Secundaire uitkomstmaten

Het belangrijkste secundaire eindpunt is endoscopisch bevestigde recidive van ZC tot en met Week 76.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Crohn (ZC) is een chronische, relapsing remitting en inflammatoire aandoening waarbij een gedeelte van het gastro-intestinale (GI) stelsel van de mond tot de anus is aangedaan .

Ondanks de vooruitgang die is geboekt met een therapie voor de behandeling van de ZC, ondergaat ten minste 75% van de patiënten intestinale resectie voor complicaties gerelateerd aan 'stricturing' or 'penetrating disease'. Statistieken tonen aan dat voor ten minste 70% van deze patientengroep endoscopisch bewezen kan worden dat de ziekte is terug gekeerd 1 jaar na operatie.

Daarom is de identificatie van strategieën te voorkomen dat de herhaling van de ZC na de operatie werd omschreven als "zowel een medische behoefte en een onderzoek prioriteit. Alle drugs bestudeerde voor dit doel hebben echter

tegenvallende resultaten als hetzij uitsluitend marginaal effectief, ineffectief, of te giftig om te worden gebruikt op een continue basis. Van de therapieën die momenteel worden gebruikt voor het beheer van de actieve ZC, infliximab heeft aangetoond dat het zeer effectief in het induceren van remissie en onderhouden zowel in het ontstekingsproces en in de vorm van een ZC fistulizing.

Hypothese:

Infliximab is effectiever dan placebo bij de preventie van postoperatieve klinische recidive van ZC bij patiënten bij wie sprake is van een verhoogd risico op klinische recidive.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het vergelijken van de werkzaamheid van infliximab met die van placebo bij de preventie van klinische recidive van ZC tot en met Week 76, gedefinieerd als een samengesteld eindpunt gericht op onder meer endoscopische bevestiging van recidive, bij patiënten bij wie sprake is van een verhoogd risico op recidive van actieve ZC na ileocoecale resectie.

Belangrijkste secundaire doelstelling

De belangrijkste secundaire doelstelling is het vergelijken van de werkzaamheid van infliximab met die van placebo bij de preventie van endoscopisch bevestigde recidive van ZC tot en met Week 76, gedefinieerd als een Rutgeerts-score van ≥ 2 voor de anastomose of andere delen van het maag-darmkanaal bij patiënten bij wie sprake is van een verhoogd risico op recidive van actieve ZC na ileocoecale resectie.

Onderzoeksopzet

Dit gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek met parallelle groepen wordt uitgevoerd ter beoordeling van de therapeutische voordelen (preventie van klinische en endoscopisch bevestigde ziekterecidive) en de veiligheid van infliximab bij de behandeling van patiënten bij wie sprake is van een verhoogd risico op recidive van actieve ZC na ileocoecale resectie. Het betreft een multinationalaal onderzoek.

Nadat schriftelijke geïnformeerde toestemming is verkregen worden patiënten die in aanmerking komen voor deelname aan het onderzoek geïnccludeerd en in een 1:1-verhouding gerandomiseerd voor het ontvangen van hetzij infliximab 5 mg/kg hetzij placebo. In Week 0 en vervolgens iedere 8 weken tot en met Week 200 worden infusies toegediend. Bij ieder bezoek en op ieder moment waarop de patiënt symptomen vertoont die duiden op exacerbatie van de ziekte wordt de score voor de Crohn's Disease Activity Index (CDAI) bepaald om met klinische

recidive verband houdende gebeurtenissen te vast te leggen. Op ieder moment tijdens het onderzoek wordt bij patiënten die een CDAI-score van ≥ 200 en een toename van ≥ 70 punten ten opzichte van de baseline CDAI-score realiseren een video-assisted ileocoloscopie uitgevoerd en ook bij patiënten die negatief testen voor *Clostridium difficile* (c. difficile) in de ontlastingstest, wanneer hun ontlasting dun is (diarree) volgens de onderzoeker. Alle patiënten dienen een video-assisted ileocoloscopie te ondergaan in Week 76, behalve zij die eerder een video-assisted ileocoloscopie hebben gehad die gebruikt is om de studie definitie van klinische recidive aan te tonen. Patiënten die vóór Week 76 het gebruik van de onderzoeksmedicatie staken dienen op het moment van stopzetting van de behandeling een video-assisted ileocoloscopie te ondergaan. Patiënten die de behandeling na Week 76 staken dienen een video-assisted ileocoloscopie te ondergaan als op het moment van stopzetting van de behandeling aan de CDAI-criteria voor klinische recidive wordt voldaan.

Beoordeling van het primaire eindpunt van het onderzoek, klinische recidive van ZC tot en met Week 76, waaronder onder meer wordt verstaan endoscopisch bevestigde recidive, vindt in Week 76 plaats. Ook na deze beoordeling blijven patiënten de hun toegewezen therapie volgens een geblindeerde procedure ontvangen, tot en met Week 200, om langdurige follow-up mogelijk te maken. Het wordt vereist dat de video-assisted ileocoloscopie in Week 76 wordt uitgevoerd door een gastro-enteroloog die normaal gesproken niet betrokken is bij de behandeling van de patient gedurende het onderzoek, en die de resultaten van de video-assisted ileocoloscopie niet zal delen met de patient of de hoofdonderzoeker. Vergelijkbaar met dit, onder normale omstandigheden gedurende het gehele onderzoek, zullen patiënten alleen een lage endoscopische procedure (d.w.z. een endoscopische procedure die wordt uitgevoerd via de anus, zoals een proctoscopie, sigmoïdoscopie, colonoscopie, or ileocolonoscopie) ondergaan als zij voldoen aan de CDAI criteria voor recidive. Als een lage endoscopische procedure nodig is vanwege een andere reden (bijv. check op dysplasie), moet de procedure worden uitgevoerd door een gastro-enteroloog die normaal gesproken niet betrokken is bij de behandeling van de patient gedurende het onderzoek, en die de resultaten van de ileocolonoscopie niet zal delen met de patient of de hoofdonderzoeker. Echter, als de resultaten van de video-assisted ileocoloscopie of andere lage endoscopische procedure nodig zijn voor de patient om in Week 76 een verhoogde dosis te krijgen of als de resultaten essentieel zijn voor de behandeling van de patient (bijv. verdenking van maligne, etc.), dan zullen deze gegevens worden gedeeld met de hoofdonderzoeker. Het is de bedoeling van de sponsor om de gegevens te documenteren en publiceren op het moment waarop de resultaten betreffende het primaire eindpunt beschikbaar zijn. Voor alle onderzoekers, medewerkers van onderzoekscentra, patiënten en medewerkers van de sponsor die contract hebben met de onderzoekscentra (d.w.z. toezichthouders van centra en medisch toezichthouders) blijft de onderzoeksblinding intact totdat de analyses van Week 208 voor alle deelnemende patiënten afgerond zijn.

Tijdens het onderzoek komen patiënten die voldoen aan de onderzoeksdefinitie

van klinische recidive die onder meer endoscopische bevestiging van recidive omvat, of bij wie zich een nieuwe actieve fistel ontwikkelt, in aanmerking voor verhoging van de dosis infliximab met 5 mg/kg volgens een geblindeerde procedure, zoals hieronder uitgelegd:

- Als de klinische recidive wordt geïdentificeerd tijdens een geplande visite waarbij medicatie wordt toegediend, zal de patient een geblindeerde infliximab dosis toegediend krijgen, verhoogd met 5 mg/kg bovenop de gerandomiseerde dosis (d.w.z. 5 mg/kg als de patient gerandomiseerd is in de placebogroep en 10 mg/kg als de patient gerandomiseerd is in de infliximabgroep en dus al 5 mg/kg krijgt toegediend). Tijdens alle daaropvolgende visites waarbij medicatie wordt toegediend, zullen patienten dezelfde verhoogde dosis krijgen. Als de recidive van ZC inhoudt dat er een abces is, moet deze extra en verhoogde dosis niet gegeven worden totdat het abces wordt aangepakt (bijv. door drainage).
- Als de klinische recidive wordt geïdentificeerd tijdens een ongeplande visite, zal de patient een extra dosis van 5 mg/kg infliximab krijgen toegediend (onafhankelijk van de behandelgroep waarin de patient is ingedeeld) op het moment van recidive. Tijdens alle daaropvolgende visites zullen deze patienten een geblindeerde infliximab dosis krijgen, verhoogd met 5 mg/kg bovenop de gerandomiseerde dosis (d.w.z. 5 mg/kg als de patient ingedeeld is in de placebogroep en 10 mg/kg als de patient ingedeeld is in de infliximabgroep en dus al 5 mg/kg krijgt toegediend).

Geen verdere verhogingen van de doses worden toegestaan tijdens de studie. Afgaande op de beoordeling van de onderzoeksarts zal rekening moeten worden gehouden met eventueel stoppen van de studiemedicatie, wanneer na een of meer verhoogde toedieningen van de verhoogde dosis medicatie de situatie van de patient niet verbetert.

Alle beelden van video-assisted ileocoloscopieën worden beoordeeld door een centrale beoordelaar die geblindeerd is voor de indeling van de patiënten in de behandelgroepen. De resultaten van de beoordeling door de centrale beoordelaar van de verrichte endoscopieën worden gebruikt voor analyses van klinische en endoscopisch bevestigde recidive. Lopende het onderzoek wordt de Rutgeerts-score zoals geïnterpreteerd door de plaatselijke onderzoeker gebruikt om te bepalen of er sprake is van klinische recidive en of een dosisaanpassing gerechtvaardigd is.

Bij het onderzoek zullen ongeveer 175 centra betrokken zijn, en er zullen ongeveer 290 patiënten worden geïncludeerd. Tussen de eerste en laatste toediening van de onderzoeksmedicatie liggen 200 weken. De geplande deelnameduur is maximaal 210 weken, met een screeningperiode van 10 dagen, een behandelperiode van 200 weken en een laatste onderzoeksbezoek in Week 208. Het einde van het onderzoek is gedefinieerd als het laatste onderzoeksbezoek van de laatste patiënt in Week 208. Database-locks vinden plaats in Week 76, 104, 152 en 208.

Er wordt een onafhankelijke Data Monitoring Committee ingeschakeld om de veiligheid van het onderzoek te beoordelen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Groep I: Infliximabinfuus Infliximab (equivalent van 5 mg/kg) wordt IV toegediend via een infuus in Week 0 en elke 8 weken daarna, tot week 200. Groep II: Placeboinfuus Een placebo wordt IV toegediend via een infuus in Week 0 en elke 8 weken daarna, tot week 200.

Inschatting van belasting en risico

zie sectie E9

Contactpersonen

Publiek

Janssen Biologics BV

Einsteinweg 92
2333 CD Leiden
NL

Wetenschappelijk

Janssen Biologics BV

Einsteinweg 92
2333 CD Leiden
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)

1. Een vrouw of man van 18 jaar of ouder te zijn. ;2. Geschikt bevonden te worden voor deelname op basis van de volgende criteria voor screening op tuberculose (tbc): ;a. Geen voorgeschiedenis van latente of actieve tbc voorafgaand aan de screening. Een uitzondering geldt voor patiënten met een voorgeschiedenis van latente tbc die blijkens relevante documentatie binnen 3 jaar voorafgaand aan de eerste toediening van de onderzoeksmedicatie een passende behandeling voor latente tbc ontvangen hebben. Het is aan de onderzoeker om de geschiktheid van de eerder ontvangen tbc-behandeling te controleren en passende documentatie over te leggen.
- b. Geen tekenen of symptomen die wijzen op actieve tbc in de medische voorgeschiedenis en/of bij lichamelijk onderzoek.
- c. Geen recent nauw contact met een persoon met actieve tbc of, indien er sprake is geweest van een dergelijk contact, doorverwijzing naar een in tbc gespecialiseerde arts voor nadere beoordeling en, indien noodzakelijk, passende behandeling voor latente tbc voorafgaand aan of gelijktijdig met de eerste toediening van de onderzoeksmedicatie.
- d. Een negatief resultaat voor een QuantiFERON-TB Gold test binnen 6 weken voor de eerste toediening van de onderzoeksmedicatie of een recentelijk gevonden positief resultaat voor een dergelijke test dat actieve tbc uitsluit en waarvoor passende behandeling voor latente tbc in gang gezet is, hetzij voorafgaand aan hetzij gelijktijdig met de eerste toediening van de onderzoeksmedicatie. Een negatief resultaat voor een tuberculinetest of een recentelijk tijdens de screening gevonden positief resultaat voor een dergelijke test dat actieve tbc uitsluit en waarvoor passende behandeling voor latente tbc voorafgaand aan of gelijktijdig met de eerste toediening van de onderzoeksmedicatie in gang is gezet, wordt als aanvaardbaar beschouwd indien de QuantiFERON-TB Gold test in het land in kwestie niet geaccepteerd wordt.
- e. Realisering van een borstradiografie (zowel anterior-posterior als lateraal) binnen 3 maanden voorafgaand aan de eerste toediening van de onderzoeksmedicatie die naar het oordeel van een gekwalificeerd radioloog geen aanwijzingen bevat voor huidige actieve tbc of inactieve tbc uit het verleden.;3. Een gedocumenteerde diagnose van ZC te hebben die is bevestigd via endoscopisch, histologisch en/of radiologisch onderzoek voorafgaand aan resectie of via onderzoek van weefsel dat is verkregen tijdens resectie. ;4. Een ileocoecale resectie (d.w.z. een intestinale resectie met een ileocoecale anastomose) te hebben ondergaan. Patiënten die een intestinale resectie hebben ondergaan met een eind ileostoma of loop-ileostoma (de "kwalificerende operatie") binnen het afgelopen jaar zijn ook geschikt voor deelname als ze nu een operatie ondergaan om het ileostoma te sluiten en de darmen weer aan elkaar worden gelegd door constructie van een ileocoecale anastomose. In dit geval duiden de tijd parameters voor geschiktheid voor deelname op de tijd na de re-anastomose operatie. Bovendien moeten patiënten:
- a. Aan het einde van de operatie naar het oordeel van de chirurg geen tekenen van

macroscopische ZC te vertonen;

b. Niet te lijden aan bekende actieve ZC in andere delen van het maag-darmkanaal, blijkens, onder meer, de bevindingen tijdens de operatie;

c. In staat te zijn uiterlijk 45 dagen na de operatie gerandomiseerd te worden. ;Uitgesloten van deelname zijn patiënten bij wie de vereiste operatie de eerste was in meer dan 10 jaar na de diagnose van ZC en is verricht voor fibrotische stricturen waarbij < 10 cm van de darm betrokken was. [N.B.: Wanneer een patiënt een re-anastomose operatie ondergaat duidt de term "kwalificerende operatie" op de eerdere operatie met intestinale resectie en constructie van het ileostoma.];5. Een verhoogd risico op recidive van actieve ZC te vertonen, waarvoor ten minste EEN van de volgende voorwaarden vervuld dient te zijn [N.B.: Wanneer een patiënt een re-anastomose operatie ondergaat duidt de term "kwalificerende operatie" op de eerdere operatie met intestinale resectie en constructie van het ileostoma.]:

a. De vereiste operatie was de tweede intra-abdominale operatie bij de patiënt voor ZC in de afgelopen 10 jaar;

b. De vereiste operatie was minimaal de derde intra-abdominale operatie bij de patiënt voor ZC;

c. De vereiste operatie is uitgevoerd voor een wanddoorbreekende complicatie van ZC (intra-abdominaal abces, inwendige fistel, fistelgangen of intestinale perforatie);

d. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van perianaal fistelvormende ZC, mits deze in de 3 maanden voorafgaand aan de start van het onderzoek niet actief is geweest;

e. De patiënt is roker (gedefinieerd als een persoon die momenteel rookt en die sinds een jaar of langer gemiddeld ten minste 10 sigaretten per dag rookt) en is ondanks stoppen-met-rokenbegeleiding niet in staat of bereid geweest het roken op te geven.

6. Te voldoen aan de volgende criteria betreffende eerdere behandeling met infliximab:

a. Hij/zij heeft eerder infliximab gebruikt (op een bepaald moment) en heeft 3 infusies gehad die goed werden verdragen, met de laatste van deze 3 infusies $\leq$ 4 maanden voor de operatie, ervan uitgaand dat hij/zij niet >1 jaar achter elkaar infliximab infusies heeft gekregen voorafgaand aan de operatie. [N.B.: Als de meest recente operatie een re-anastomose of ileostoma operatie was, dan duidt dit op de 4 maanden of minder voorafgaand aan de re-anastomose operatie en niet de "kwalificerende operatie".] OF
c. Hij/zij is niet eerder behandeld met infliximab.

Mits patiënten voldoen aan bovenstaand criteria die betrekking hebben op infliximab, zijn zij geschikt voor deelname als zij eerder behandeld zijn met adalimumab en/of certolizumab. ;7. In staat te zijn zich te houden aan de volgende voorschriften voor concomiterende medicatie:

a. Patiënten die vóór de operatie behandeld worden met een immunomodulator (AZA, 6-MP of MTX) mogen het gebruik daarvan voortzetten, maar moeten 4 weken na de operatie een stabiele dosis ontvangen en die dosis gedurende het gehele onderzoek blijven ontvangen, tenzij stopzetting van de behandeling of dosisverlaging om redenen van veiligheid of verdraagbaarheid noodzakelijk is. Patiënten die voorafgaand aan de operatie geen immunomodulatoren gebruiken, mogen na de operatie of op enig moment tijdens het onderzoek niet beginnen met het gebruik daarvan. Patiënten mogen op ieder moment voor aanvang van het onderzoek met het gebruik van immunomodulatoren gestopt zijn.

b. Patiënten die vóór de operatie orale 5-ASA preparaten gebruiken mogen deze middelen blijven gebruiken, maar moeten 4 weken na de operatie een stabiele dosis ontvangen en die dosis gedurende het gehele onderzoek blijven ontvangen, tenzij stopzetting van de behandeling of dosisverlaging om redenen van veiligheid of verdraagbaarheid noodzakelijk

is. Patiënten die voorafgaand aan de operatie geen orale 5-ASA preparaten gebruiken mogen na de operatie of op enig moment tijdens het onderzoek niet beginnen met het gebruik daarvan. Rectale 5-ASA preparaten zijn niet toegestaan in deze studie en moeten zijn stopgezet minstens 2 weken voor Week 0. Patiënten mogen op ieder moment voor aanvang van het onderzoek met het gebruik van 5-ASA preparaten gestopt zijn.

c. Het gebruik van orale systemische corticosteroïden in een maximale dosering van 40 mg prednison of equivalent per dag is slechts tot en met 6 weken na de operatie toegestaan. Patiënten dienen de dosis met 10 mg/week te verlagen wanneer de dosering > 20 mg prednison of equivalent per dag bedraagt, en vervolgens met 5 mg/week vanaf een dosis van ≤ 20 mg prednison of equivalent per dag. Het is niet toegestaan tijdens het onderzoek met het gebruik van corticosteroïden, inclusief budesonide en rectale corticosteroïden, te beginnen. Rectale corticosteroïde preparaten zijn niet toegestaan in deze studie en moeten zijn stopgezet minstens 2 weken voor Week 0. Er wordt echter nadrukkelijk op gewezen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een voorgeschiedenis hebben van latente of actieve granulomateuze infectie, waaronder histoplasmose of coccidioïdomycose, voorafgaand aan de screening. Zie inclusiecriterium 2 voor details omtrent deelnamegeschiktheid in geval van een voorgeschiedenis van latente tbc. ;2. Binnen 12 maanden voorafgaand aan de screening een Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-vaccinatie ontvangen hebben. ;3. Binnen 3 maanden voorafgaand aan de eerste infusie met onderzoeksmedicatie een borstradiografie hebben ondergaan waarop een klinisch significante afwijking te zien is, zoals een maligniteit of infectie, of afwijkingen die duiden op tbc. ;4. Binnen 6 maanden voorafgaand aan de screening een niet-tuberculeuze mycobacteriële infectie of opportunistische infectie (bijv. met cytomegalovirus, Pneumocystis carinii of Aspergillus) gehad hebben. ;5. Bij een eerste en een herhaalde test onbepaalde resultaten voor de QuantiFERON-TB Gold test realiseren. ;6. Niet geschikt bevonden worden op basis van de voorschriften voor de geschiktheidsbeoordeling, screening en vroege detectie van reactivering met betrekking tot tbc.;7. Lijden aan macroscopisch actieve ZC waarvoor tijdens de operatie geen resectie heeft plaatsgevonden. ;8. In de 3 maanden voorafgaand aan de screening een actieve perianale aandoening (anders dan filiform fibro-epitheloom) of een lekkende fistel gehad hebben in de 3 maanden voorafgaand aan de screening tenzij de fistel is verwijderd tijdens de index operatie. ;9. Binnen 1 jaar na inclusie tekenen van actieve ZC vertonen op plaatsen in het maag-darmkanaal buiten de plek van de operatie.

10. Niet voldoen aan de criteria voor aanwezigheid van een verhoogd risico op postoperatieve recidive van actieve ZC zoals die onder de inclusiecriteria vermeld staan. ;11. Bij hun meest recente intra-abdominale operatie postoperatieve complicaties zijn opgetreden, waaronder, maar niet uitsluitend, postoperatief intra-abdominaal abces, dehiscentie, anastomose-lekkage, noodzaak van een tweede operatie, longembolus of ernstige infectie. ;12. Lijden aan gedocumenteerd short bowel syndroom (resectie van in totaal meer dan 100 cm van de dunne darm). ;13. Zwanger zijn, borstvoeding geven of zwangerschap beogen (zowel vrouwen als mannen) tijdens het onderzoek of binnen 6

maanden na afloop daarvan. ;14. Eerder een onmiddellijke overgevoeligheidsreactie, waaronder anafylaxie, getoond hebben op een immunoglobulineproduct (uit plasma verkregen of recombinant, bijv. een monoklonaal antilichaam). ;15. Lijden aan een bekende allergie voor muriene of andere chimerische eiwitten. ;16. Binnen 3 maanden voorafgaand aan de screening een vaccinatie met levende virale (bijv. pokken) of levende bacteriële vaccins hebben ontvangen of geacht worden die te ontvangen tijdens het onderzoek of tot maximaal 3 maanden na de laatste toediening van de onderzoeksmedicatie. ;17. Tekenen vertonen van een actieve infectie op het moment van randomisering of binnen 6 maanden voorafgaand aan de screening een ernstige niet met ZC verband houdende infectie (zoals hepatitis, pneumonie of pyelonefritis) gehad hebben. ;18. In de voorafgaande 4 maanden een infectie met *Clostridium difficile* (*C. difficile*) gehad hebben. ;19. Een opportunistische infectie (zoals herpes zoster [gordelroos], infectie met cytomegalovirus of *Pneumocystis carinii*, aspergillose, histoplasmose of een mycobacteriële infectie anders dan tbc) hebben of binnen 6 maanden voorafgaand aan de screening gehad hebben. ;20. Momenteel lijden aan actieve hepatitis B (met inbegrip van chronische actieve hepatitis B of asymptomatisch dragerschap [positief voor hepatitis B-surface-antigeen; HBsAg-positief] of een voorgeschiedenis van hepatitis C-infectie hebben. ;21. Lijden aan een gedocumenteerde of vermoede infectie met het humane immunodeficiëntievirus (HIV). ;22. Op het moment tekenen of symptomen vertonen of een voorgeschiedenis hebben van systemische lupus erythematosus of een ernstige, progressieve of ongecontroleerde renale, hepatische, hematologische, endocriene, pulmonale, cardiale, neurologische of cerebrale aandoening. ;23. Een orgaantransplantatie hebben ondergaan (met uitzondering van een hoornvliestransplantatie > 3 maanden voorafgaand aan de screening). ;24. Een voorgeschiedenis hebben van een lymfoproliferatieve aandoening, waaronder lymfoom, of tekenen en symptomen vertonen die wijzen op een mogelijke lymfoproliferatieve aandoening, zoals lymfadenopathie van ongebruikelijke omvang of op een ongebruikelijke plaats (bijvoorbeeld lymfeknopen in de achterste halsdriehoek, in de infraclaviculaire zone, boven de trochlea humeri of rondom de aorta) of splenomegalie. ;25. Een bekende maligniteit hebben of een voorgeschiedenis hebben van maligniteit in de 5 jaar voorafgaand aan de screening (met uitzondering van plaveiselcel- of basaalcelcarcinoom die volledig uitgesneden is en waarvoor geen aantoonbare recidive is opgetreden). ;26. Lijden aan multipale sclerose of een andere aandoening waarbij demyelinisatie van het centraal zenuwstelsel optreedt. ;27. Een chronische of recidiverende infectieuze aandoening gehad hebben, waaronder, maar niet uitsluitend, chronische renale infectie, chronische borstinfectie (zoals bronchiëctasie), sinusitis, recidiverende urineweginfectie (zoals recidiverende pyelonefritis of chronische niet-remitterende cystitis) of een open, lekkende of geïnfecteerde huidwond of ulcus. ;28. Lijden aan een aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker risico's met zich meebrengt voor het welzijn van de patiënt of de voortgang van het onderzoek of tot gevolg kan hebben dat de patiënt niet in staat is te voldoen aan of te handelen in overeenstemming met de onderzoeksvoorschriften. ;29. Een experimenteel geneesmiddel gebruikt hebben binnen 30 dagen voorafgaand aan de screening, of binnen een periode van vijfmaal de halfwaardetijd van dat geneesmiddel, indien dat een langere periode is. ;30. Momenteel deelnemen aan ander experimenteel onderzoek waarvoor tijdens de deelname aan dit onderzoek een experimenteel geneesmiddel, een experimentele procedure of een experimenteel hulpmiddel wordt gebruikt. ;31. Een voorgeschiedenis hebben van alcohol- of drugsmisbruik in de voorafgaande 3 jaar, een voorgeschiedenis hebben van slechte therapietrouw of bij wie sprake is van andere aandoeningen/omstandigheden die naleving van de

protocolvoorschriften door de patiënt in de weg kunnen staan (zoals psychiatrische aandoeningen, gebrek aan motivatie, reisverplichtingen, enz.). ;32. Een concomiterende diagnose of een voorgeschiedenis hebben van congestief hartfalen. ;33. Niet bereid of in staat zijn veelvuldige venapuncties te ondergaan vanwege een laag niveau van verdraagbaarheid of het ontbreken van mogelijkheden voor eenvoudige veneuze toegang. ;34. Niet bereid zijn veelvuldige video-assisted ileocoloscopieën in de loop van het onderzoek te ondergaan. ;35. Lijden aan bekende allergieën, overgevoeligheid of intolerantie voor infliximab of de excipiëntia daarvan.;36. Niet-toegestane therapieën nodig hebben zoals die in de inclusiecriteria beschreven worden. ;37. Medewerker van de onderzoeker of het onderzoekscentrum zijn die direct betrokken zijn bij het voorgestelde onderzoek of andere onderzoeken onder leiding van die onderzoeker of dat onderzoekscentrum, evenals familieleden van werknemers van de onderzoeker. ;38. Niet voldoet aan de inclusie criteria voor HBV infectie voor deze studie (zie inclusie criterium 13).;39. In het verleden een behandeling hebben ontvangen met natalizumab.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	21-04-2011
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	infliximab

Generieke naam: REMICADE®
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-10-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-05-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2011

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	04-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	27-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2010-018431-18-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01190839
CCMO	NL32524.078.10