

De effecten van tacrolimus zetpillen vergeleken met beclomethason zetpillen bij patiënten met een proctitis ulcerosa niet reagerend op mesalazine zetpillen.

Gepubliceerd: 17-12-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Om te beoordelen wat effectiviteit is van tacrolimus zetpillen in vergelijking met beclomethason zetpillen bij patiënten met een recidief of refractaire proctitis ulcerosa.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47129

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De TSP studie

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

endeldarmonsteking, Proctitis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: zon mw goed gebruik geneesmiddelen subsidie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: colitis ulcerosa, proctitis, tacrolimus, zetpillen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Aantal patiënten dat reageert (het percentage patiënten met een klinische verbetering na behandeling met tacrolimus zetpillen in vergelijking met aantal patiënten in remissie na behandeling met beclomethason zetpillen, waarbij de gevalideerde Mayo Clinic Score and the Disease Activity Index (Mayo score) of / en een endoscopische score van de ziekteactiviteit worden vergeleken voor en na behandeling. Het primaire eindpunt zal het aandeel van de patiënten met klinische respons (daling in Mayo-score van 3 punten of meer en tenminste 30% reductie ten opzichte van baseline, met begeleidende daling in sub-score voor rectale bloeding van ten minste 1 punt of een absolute sub-score voor rectale bloeding van 0 of 1).

Secundaire uitkomstmaten

1. Deel van de patiënten dat klinisch in remissie is, gedefinieerd als een Mayo-score van ≤ 2 en geen individuele sub-score van >1 en het deel van de patiënten dan endoscopisch in remissie is, gedefinieerd als geen zichtbare inflammatie bij sigmoidoscopie (Mayo-sub-score van 0 of 1).
2. Deel van de patiënten dat een afname heeft van ontsteking endoscopisch gezien na 4 weken behandeling (het percentage patiënten met een endoscopische verbetering, gedefinieerd als een afname van de Mayo-sub-score van ≥ 1 punt en/of een afname in de lengte van de inflammatie van tenminste 5cm ten opzichte van baseline).

3. Veiligheid van tacrolimus en beclomethason zetpillen.
4. Kwaliteit van leven (IBDQ).
5. Histopathologie voor en na de behandeling (beoordelingsschaal: 0 _ structurele veranderingen, 1_ chronische ontsteking, 2 _ lamina propria neutrofielen, 3_ neutrofielen in epitheel, 4 _ crypte aantasting, 5 _ erosies of ulcera).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Inflammatoire darmziekte (IBD: de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en unclassified colitis) is een multifactoriële ziekte. De incidentie van colitis ulcerosa (CU) ligt tussen de 0,5 tot 24,5/100.000 persoonsjaren wereldwijd [1]. Ulceratieve proctitis (UP) is een subset van colitis ulcerosa beperkt tot het rectum. Ongeveer een derde van alle nieuwe patiënten met CU wordt gediagnosticeerd met UP [2,3]. Het ziektebeloop UP varieert, maar de meeste patiënten hebben periodes van remissie en terugval [4]. Lange termijn epidemiologische studies hebben aangetoond dat UP vaak zal uitbreiden tot een meer proximale en zelfs tot een pancolitis. In een studie van Moum et al. [5] bleek 22% van de gevallen proctitis uit te breiden naar de rest van de dikke darm en al binnen 12 - 24 maanden na diagnose, dit ondanks medische behandeling en dit wordt bevestigd in andere studies [2, 6, 7]. Onder meer hierom is het van belang om UP tijdig te behandelen, en dat kan over het algemeen met topische middelen ontsteking [8]. Eerste stap in UP behandeling is 5-ASA toegediend als zetpil. Aminosalicylaten (5-ASA) induceren remissie in actieve proctitis en distale colitis in 31 - 80% van de patiënten (mediaan 67%) vergeleken met 7 - 11% van degenen die placebo kregen in een meta-analyse van 11 studies bij 778 patiënten met deze aandoening [9]. Ondanks de gunstige effecten van rectaal toegediende aminosalicylaten, verbeteren sommige patiënten met UP niet, of is er een snel recidief na therapie. De hiernavolgende geneesmiddelen worden gebruikt voor de behandeling van recidiverende UP: corticosteroïden lokaal of systemisch, azathioprine, methotrexaat en infliximab. De werkzaamheid van de meeste geneesmiddelen bij refractaire of terugkerende UP is gebaseerd op gegevens van patiënten met een meer uitgebreide CU (behalve infliximab). Volgens de Nederlandse CBO-richtlijnen voor de behandeling van IBD, is de tweede stap in de behandeling van UP lokaal toegepaste corticosteroïden. Echter in een meta-analyse, die het effect bestudeerde van lokale corticosteroïden op UP, is de respons slechts 40% [10].

Bovendien, hoewel lokaal toegepast, worden bijwerkingen van corticosteroïden ervaren. We hebben eerder aangetoond dat lokaal toegediende tacrolimus 2 mg zetpillen effectief zijn in ongeveer 80% van de patiënten met refractaire proctitis en deze strategie bleek ook veilig [11]. Anderen tonen een effect van lokale tacrolimus, met vergelijkbare werkzaamheid percentages [12]. In dit onderzoek willen wij aantonen dat tacrolimus zetpillen als tweedelijns therapie kunnen worden ingezet bij patiënten die falen op 5-asa zetpillen.

Referenties

1. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD). *Gut* 1996;39:690-7
2. Jess T, Riis L, Vind I, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:481-9
3. Ayres RC, Gillen CD, Walmsley RS, et al. Progression of ulcerative proctosigmoiditis: incidence and factors influencing progression. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 555-8.
4. Meucci G, Vecchi M, Astegiano M, et al. The natural history of ulcerative proctitis: a multicenter, retrospective study. Gruppo di Studio per le Malattie Infiammatorie Intestinali (GSMII). *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 469-73.
5. Moum B, Ekbohm A, Vatn MH, et al. Change in extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1564-9
6. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, et al. Changes in extent of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:260-6
7. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:543-50
8. Pica R, Paoluzi OA, Iacopini F, et al. Oral mesalazine (5-ASA) treatment may protect against proximal extension of mucosal inflammation in ulcerative proctitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:731-6
9. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:293-300
10. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997; 40: 775-781.
11. Dieren JM, Van Bodegraven AA, Kuipers EJ, et al. Local application of tacrolimus in distal colitis: feasible and safe. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 193-8.
12. Lawrance IC, Copeland TS. Rectal tacrolimus in the treatment of resistant ulcerative proctitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1214-20.

Doel van het onderzoek

Om te beoordelen wat effectiviteit is van tacrolimus zetpillen in vergelijking

met beclomethason zetpillen bij patiënten met een recidief of refractaire proctitis ulcerosa.

Onderzoeksopzet

Hoofdcentrum:

Afdeling Maag-, & Hepatologie, Erasmus MC Rotterdam, Nederland.

Meerdere academische centra in Nederland zullen deelnemen aan deze studie.

Aantal patiënten

88 patiënten, 44 patiënten in elke behandelgroep.

Multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde studie met twee armen.

Medicatie, dosering en de duur

Groep A krijgt tacrolimus zetpillen 2 mg gedurende 28 dagen.

Groep B ontvangt beclomethason zetpillen 3 mg gedurende 28 dagen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Groep A krijgt tacrolimus zetpillen 2 mg gedurende 28 dagen. Groep B ontvangt beclomethason zetpillen 3 mg gedurende 28 dagen.

Inschatting van belasting en risico

Belasting: een extra van 3 bezoeken is noodzakelijk voor deze studie. Bovendien ondergaan de patiënten tot 2 endoscopieën (in ieder geval 1) met bipten.

Door de zetpillen kan een lichte anale irritatie optreden. Soms geeft het gebruik van beclomethason zetpillen systemische effecten, zoals emotionele labiliteit of gewichtstoename.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

s Gravendijkwal 230

Rotterdam 3015 CE

NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

s Gravendijkwal 230

Rotterdam 3015 CE

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)

Endoscopisch of histologisch bewezen proctitis ulcerosa, vastgesteld tenminste 3 maanden voor randomisatie. Proctitis gedefinieerd tot 20 cm van de linea dentata. Refractair gedefinieerd als geen respons op maximaal 1 gram 5-asa zetabletten voor 21 dagen, of terugkeer ziekteactiviteit binnen 3 maanden na adequate therapie.

Het is toegestaan dat de endoscopie in de 3 weken voorafgaand aan de screening heeft plaatsgevonden, mits de scopie goed gedocumenteerd is en er bipten zijn afgenomen.

Leeftijd: 18-70, geschreven toestemmingsformulier.

Toegetsane therapie: stabiele dosering orale 5-asa, azathioprine, 6-mercaptopurine en methotrexaat tenminste 12 weken voor randomisatie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Gebruik van klysmata 2 weken voorafgaand aan randomisatie

Behandeling met tacrolimus

Behandeling met een steroid in periode van 4 weken voor randomisatie

Nierinsufficiëntie, leukopenie, trombopenie, leverfunctiestoornissen.

Een andere ernstige aandoening: huidige maligniteit, een psychaitrische stoornis, ernstig cardiovasculair lijden, een niet goed ingestelde diabetes mellitus, actieve epilepsie, drugs of alcoholmisbruik.

Zwangerschap of borstvoeding.

Postieve fecesweek.

Elke andere aandoening waarvan de onderzoeker vindt dat patient niet kan deelnemen aan de studie

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	13-02-2014
Aantal proefpersonen:	65
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Beclomethason zetpillen
Generieke naam:	Beclomethason zetpillen
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tacrolimus zetpillen
Generieke naam:	Tacrolimus zetpillen

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-12-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-12-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-02-2014

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: 26-05-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-06-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-04-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	02-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2018
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	EUCTR2013-001259-11-NL
CCMO	NL44200.078.13