

Fecestransplantatie bij adolescenten met therapieresistente Prikkelbare Darmsyndroom

Gepubliceerd: 26-10-2016 Laatst bijgewerkt: 17-04-2024

Het onderzoeken van het effect van allogene versus autologe fecestransplantaties bij adolescenten met PDS, toegediend door een nasoduodenale sonde, op buikpijn intensiteit en frequentie gemeten met de IBS-SSS score en op veranderingen in fecale...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmsstelsel motiliteit en defecatieaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47555

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fecestransplantatie bij patienten met PDS

Aandoening

- Maagdarmsstelsel motiliteit en defecatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

Prikkelbare darmsyndroom; spastische darm; functionele buikpijn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Stichting Kindermotiliteit; Emma Kinderziekenhuis; AMC

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Adolescenten, Fecestransplantatie, Prikkelbare darmsyndroom, Werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

>50% afname van de intensiteit en frequentie van de buikpijn, gemeten middels de pijn component van de Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System (IBS-SSS) score, op t=12 weken na de eerste fecale transplantatie.

Secundaire uitkomstmaten

- veranderingen in de samenstelling van intra-individuele fecale microbiotica (middels ochtendontlastingmonsters)
- bijwerkingen
- >50% afname van de intensiteit en frequentie van de buikpijn, gemeten middels de pijn component van de Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System (IBS-SSS) score, op t=6 en 12 maanden na de eerste fecale transplantatie.
- totale IBS-SSS score
- kwaliteit van leven (middels de IBS-QOL/SF-36)
- depressie en angst scores (middels SCL-90-R)
- school-/werkverzuim en kosten
- voldoende verlichting van de klachten
- veiligheidsparameters
- vinden van specifieke patient- en microbiota-karakteristieken die een positieve respons op de fecale microbiota transplantatie voorspellers

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Prikkelbaar Darmsyndroom (PDS) wordt gekenmerkt door recidiverende buikpijn. De prevalentie van dit ziektebeeld in Nederland is 10-13% bij volwassenen en 6-12% bij kinderen. Er wordt gesuggereerd dat er een piekincidentie bestaat tijdens de adolescentie. Patiënten voelen zich vaak angstig en gespannen en er is veel school- of werkverzuim. Studies laten zien dat de kwaliteit van leven van deze patiënten vergelijkbaar is met die van patiënten met inflammatoire darmziekten. Dit onderstreept de klinische relevantie van het probleem. Hoewel de pathofysiologie van PDS nog niet volledig bekend is, worden gastro-intestinale motilitiestoornissen, verstoorde brein-darmfunctie, laaggradige inflammatie, psychosociale problemen en intestinale microbiota karakteristieken genoemd als factoren die bijdragen aan dit ziektebeeld. De huidige behandeling bestaat uit geruststelling, uitgebreide uitleg, dieetadviezen, pijnstilling, motiliteitbevorderende/-verlagende medicatie en hypnotherapie. Deze behandeling richt zich op gastrointestinale motiliteit, veranderde brein-darmfunctie, laaggradige inflammatie en psychosociale problematiek. Echter, ondanks deze behandelingen houdt een groot aantal patiënten klachten. Deze patiënten worden dan therapieresistente patiënten genoemd. Behandeling die gericht is op andere componenten van de onderliggende pathofysiologie, zoals de intestinale microbiota, zou hier eventueel uitkomst kunnen bieden. Onderzoek naar deze therapeutische mogelijkheden is dan ook zeer belangrijk.

Veranderingen van de intestinale microbiota in adolescenten met PDS zou een gunstige werking kunnen hebben op de symptomen. Fecestransplantatie, een relatief nieuwe therapie waarbij met de feces een deel van het microbiota van de donor wordt getransplanteerd, is bewezen effectief in patiënten met *Clostridium difficile* infecties en lijkt ook effectief te zijn in patiënten met andere ziektes zoals diabetes.

Om deze reden stellen wij in dit studie protocol voor om het effect van allogene fecestransplantaties van gezonde donoren te vergelijken met autologe fecestransplantaties in adolescenten met PDS. Hierbij zal worden gekeken naar het effect op afname van de symptomen en veranderingen in de microbiota.

Doel van het onderzoek

Het onderzoeken van het effect van allogene versus autologe fecestransplantaties bij adolescenten met PDS, toegediend door een nasoduodenale sonde, op buikpijn intensiteit en frequentie gemeten met de IBS-SSS score en op veranderingen in fecale microbiota samenstelling. Door middel van HITChip flora mapping zullen de microbiota in kaart gebracht worden. Een parallel doel is het in kaart brengen van de bijwerkingen, het in kaart brengen van de proportie patiënten met >50% reductie in buikpijn intensiteit en frequentie bij 6 en 12 maanden, en het onderzoeken van totale

IBS-SSS score, kwaliteit van leven, depressie en angst scores, school-/werkverzuim, voldoende verbetering van de klachten en veiligheidsparameters.

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblind gerandomiseerde gecontroleerde single-center placebo-gecontroleerde pilot studie, met als toevoeging een omgekeerd translationeel onderzoeksdeel. Patiënten zullen gerandomiseerd worden middels computer gegenereerde randomisatie, waarbij zij ingedeeld worden in een van de twee behandelingsgroepen:

1. Twee allogene fecestransplantaties van een gezonde donor bij t=0 en t=6 weken
2. Twee autologe fecestransplantaties bij t=0 en t=6 weken

Onderzoeksproduct en/of interventie

Fecestransplantatie

Inschatting van belasting en risico

Er is een belasting: twee keer plaatsing van een nasoduodenale sonde middels een Cortrak-systeem, darmlediging middels Klean-Prep en feces transplantatie. Deze patiënten zijn echter therapie-resistent, wat inhoudt dat de huidige therapeutische opties ontoereikend zijn gebleken bij deze patiënten. Deelname aan deze studie zou kunnen resulteren in het verdwijnen of verminderen van hun klachten en/of bijdragen aan meer inzicht in hun ziektebeeld.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patiënten:

- Leeftijd 16-21 jaar
- Niet rokend
- In staat tot het geven van informed consent
- Gediagnosticeerd met prikkelbare darmsyndroom volgens de Rome IV criteria voor kinderen of volwassenen
- Gemiddelde dagelijkse pijnscore van minstens 30mm op de pijnschaal van de IBS-SSS
- Symptomen bestaan $\geq$ 12 maanden
- Patient heeft uitgebreide uitleg en geruststelling ontvangen betreffende zijn/haar symptomen
- Dieetinterventies hebben plaatsgevonden, zoals het normaliseren van vezelrijk dieet en het verminderen van gasproducerend voedsel
- Geen verbetering na een minimum van 6 psychologische behandelingen
- Geen verbetering na een adequate dosering van minstens 1 farmacologische behandeling voor minstens 6 weken;

Donors:

- Leeftijd $\geq$ 16 jaar
- Niet rokend
- In staat tot het geven van informed consent
- BMI 18-25 kg/m²
- Regelmatige stoelgang

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patients:

- Gelijktijdige behandeling bij een andere gezondheidszorg professional voor de buikpijn
- Bekend met bijkomende organische gastrointestinale aandoening
- Bekend met inflammatoire darmziekte (Crohn of colitis ulcerosa)
- Bekend met een auto-immuunziekte
- Bekend met cystic fibrosis
- Bekend met porphyria
- Angst- of depressiestoornis
- Huidig gebruik van medicijnen die darmmotiliteit kunnen beïnvloeden (erythromycine, azithromycine, butyl scopolamine, domperidone, peppermint oil capsules, Iberogast)
- Is zwanger of geeft borstvoeding
- Conditie die leidt tot ernstige immunosuppressie (bv. HIV, infectieziekte die leidt tot immunosuppressie, beenmerg maligniteiten, gebruik van systemische chemotherapie)
- Levensverwachting < 12 maanden
- Gebruik van bijkomende medicatie, inclusief proton pump inhibitors (PPI), maar exclusief pijnmedicatie
 - o Pijnmedicatie in de vorm van paracetamol of NSAIDs is toegestaan
- Gebruik van systemische antibiotica in de afgelopen 6 weken
- Gebruik van probiotica in de afgelopen 6 weken
- Positieve ontlastingsweek voor Helicobacter Pylori
- Positieve Dual Feces Test voor Giardia lamblia, Dientamoeba fragilis, Entamoeba histolytica
- XTC, amfetamine of cocaïne gebruik
- Chirurgische voorgeschiedenis van:
 - o Hemicolectomie
 - o Aanwezigheid van een pouch
 - o Aanwezigheid van een stoma
- Vasopressieve medicatie, IC verblijf
- Bekend met een intra-abdominale fistel
- Tekenen van een ileus of verminderde passage
- Allergie voor macrogol
- Onvoldoende kennis van de Nederlandse taal; Donors:
 - Abnormale darmmotiliteit, abdominale klachten of symptomen indicatief voor prikkelbare darmsyndroom
 - Intensief reisgedrag (vragenlijst),
 - Onveilige seks (vragenlijst)
 - Gebruik van enige medicatie (inclusief PPI)
 - Behandeling met antibiotica in de afgelopen 12 weken
 - Positieve anamnese/klinische aanwijzingen voor IBD (M. Crohn of colitis ulcerosa) of een andere gastrointestinale aandoening, waaronder chronische diarree of chronische obstipatie
 - Positieve anamnese/klinische aanwijzingen voor auto-immun ziekten (type 1 diabetes, Hashimoto hypothyreoidie, Graves hyperthyreoidie, coeliakie, reumatoïde artritis) of gebruik van immunosuppressieve medicatie
 - Geschiedenis van of bekend met maligniteiten en/of patiënten die systemische

antineoplastische behandeling krijgen

- Bekend met psychiatrische aandoening (depressie, schizofrenie, autisme, Asperger*s syndroom)
- Bekend met chronische neurologische/neurodegeneratieve aandoening (Parkinson, multiple sclerose)
- Predisponerende factoren voor potentieel overdraagbare aandoeningen (regelmatig seksueel contact met prostituees / promiscuïteit)
- Positieve bloedtesten voor aanwezigheid van: HIV, HTLV, lues, Strongyloides, amoebiasis
- Actieve hepatitis A-, B-, C- of E- infectie of bekend met blootstelling eraan in de afgelopen 12 maanden, actieve CMV of EBV infectie
- Positieve fecestesten voor:
 - o Bacteriën:
 - * Clostridium difficile, Helicobacter pylori
 - * Salmonella spp., Shigella spp., pathogenic Campylobacter spp., Yersinia enterocolitica, Aeromonas spp., Plesiomonas shigelloides
 - * Antibiotica resistente bacteriën: Extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producerende Enterobacterales, VRE (vancomycine resistente enterococ)
 - o Virussen (faecal PCR-test)
 - * Norovirus Type I and II, Astrovirus, Sapovirus, Adenovirus type 40/41, Rotavirus, Enterovirus, Adenovirus non-41/41
 - o Parasieten:
 - * Giardia lamblia, Cryptosporidium spp., Entamoeba histolytica, Dientamoeba fragilis, Microsporidium spp., Blastocystis hominis alleen als er microscopisch veel of erg veel blastocysten zichtbaar zijn, Isospora spp.
 - * More than 1 of the following non-pathogenic parasites:
 - Entamoeba gingivalis, Entamoeba hartmanni, Entamoeba coli, Entamoeba polecki, Endolimax nana, Iodamoeba bütschlii, Entamoeba dispar, Entamoeba moshkovskii
 - If a donor turns out positive for only 1 of the above mentioned non-pathogenic parasites, inclusion is acceptable
 - o Parasitaire wormeieren, larven, protozoan cysts en oocysts
 - Chronisch pijnsyndroom (fibromyalgie)
 - Grote relevante allergieën (voedselallergieën, meerdere allergieën)
 - Recente (gastrointestinale) infectie (in de laatste 6 maanden)
 - Tattoo of piercing laten zetten in de afgelopen 6 maanden
 - Bekend met risico op ziekte van Creutzfeldt-Jakob
 - Geschiedenis of huidig gebruik van IV drugs
 - Geschiedenis van behandeling met groeifactoren
 - Onbehandelde infectie met: Treponematose, TBC, Herpes virus

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-11-2017
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	09-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2020
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
CCMO	NL48420.018.16