

Rifaximine met vertraagde afgifte (tablet van 400 mg) voor de preventie van recidiverende acute diverticulitis en diverticulitiscomplicaties. Een multicentrisch, dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd fase II-onderzoek (het ROAD-onderzoek).

Gepubliceerd: 10-04-2018 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Beoordelen van de veiligheid en werkzaamheid van twee verschillende doses rifaximine met vertraagde afgifte (Rifaximine-EIR) voor de preventie van recidiverende diverticulitis en diverticulaire complicaties bij patiënten met een recente episode van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48624

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ROAD

Aandoening

- Divertikelaandoeningen

Synoniemen aandoening

Diverticulitis, ontstoken dikke darm uitstulpingen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Alfasigma SpA
Overige ondersteuning: Alfasigma SpA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Diverticulitis, Preventie, Rifaximine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt

Aantal patiënten met terugkerende diverticulitis of diverticulaire complicaties gedurende de behandelperiode van 12 maanden.

Definities:

a) Diverticulitis is gedefinieerd als de aanwezigheid van:

- * buikpijn of gevoeligheid van de buik bij lichamelijk onderzoek

plus

- * ten minste een van de onderstaande klachten:

- * koorts;

- * leukocytose en/of een concentratie C-reactieve proteïne (CRP) boven de bovengrens van normaal

plus

- * bevestigde diagnose van diverticulitis op basis van beeldvormend onderzoek

(CT of echo).

b) Recidiverende diverticulitis gedefinieerd als een nieuwe episode van diverticulitis na eerdere klinische remissie.

c) Diverticulaire complicaties zijn: bloeding als gevolg van een diverticulum, absces, fistel, perforatie, peritonitis, obstructie. Complicaties worden gediagnosticeerd en gedocumenteerd volgens de procedures van elke specifieke onderzoekslocatie.

Het primaire eindpunt en data van ongewenste voorvallen worden door de onderzoeker beoordeeld op basis van de verzamelde informatie.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire eindpunt:

Het aantal patiënten dat, gedurende de behandelperiode van 12 maanden, een acute episode heeft doorgemaakt van langdurige (ten minste 24 uur) pijn linksonder in de buik plus gelijktijdige leukocytose of verhoogd serum-CRP (d.w.z. boven de bovengrens van normaal) met of zonder CT-scan of echografie waaruit acute diverticulitis bleek.

Aanvullende secundaire eindpunten (beoordeeld gedurende de volledige behandelperiode van het onderzoek)

* Tijdsduur tot het optreden van een recidief/complicatie van diverticulitis.

* Het aantal patiënten met aan diverticulitis gerelateerde koorts als component van het primaire eindpunt.

- * Verandering ten opzichte van baseline wat betreft de volgende symptomen wordt beoordeeld:
- * pijn linksonder in de buik (intensiteit en duur van de episodes);
- * stoelgang.
- * Aantal dagen in een jaar waarop sprake is van pijn linksonder in de buik, aantal dagen per jaar met buikpijn in algemene zin, aantal weken per jaar met episodes van pijn linksonder in de buik die gedurende *24 uur aanhoudt, en het aantal weken per jaar waarin sprake is van een opgeblazen gevoel.
- * Aantal ziekenhuisopnamen vanwege diverticulitis.
- * Aantal ziekenhuisopnamen vanwege diverticulitis zonder operatie.
- * Aantal optionele operaties vanwege diverticulitis.
- * Aantal spoedoperaties vanwege diverticulitis.
- * Verandering in de kwaliteit van leven.

Verkennd secundair eindpunt:

Verandering in fecaal calprotectine (uitsluitend op geselecteerde onderzoekslocaties).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De hypothese is dat veranderingen in de microbiota van het colon een sleutelrol spelen bij de pathogenese van acute diverticulitis. Eerdere *proof-of-concept*-onderzoeken voeren aan dat rifaximine, een oraal antibioticum met lage absorptie, een gunstig effect kan hebben wat betreft de preventie van

recidiverende acute diverticulitis doordat het de microflora in de darmen moduleert.

Doel van het onderzoek

Beoordelen van de veiligheid en werkzaamheid van twee verschillende doses rifaximine met vertraagde afgifte (Rifaximine-EIR) voor de preventie van recidiverende diverticulitis en diverticulaire complicaties bij patiënten met een recente episode van diverticulitis, die op het moment van de screening in remissie is.

Onderzoeksopzet

Multicentrisch, dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

> Groep A: Rifaximine-EIR 800 mg b.i.d. (d.w.z. tweemaal daags 2x een tablet van 400 mg; totale dagelijkse dosis: 1600 mg) gedurende 10 opeenvolgende dagen per maand, gedurende 12 maanden. > Groep B: Rifaximine-EIR 400 mg b.i.d. (d.w.z. tweemaal daags 1x een tablet van 400 mg plus één placebotablet; totale dagelijkse dosis: 800 mg) gedurende 10 opeenvolgende dagen per maand, gedurende 12 maanden. > Groep C: placebo b.i.d. (d.w.z. tweemaal daags 2x een placebotablet) gedurende 10 opeenvolgende dagen per maand, gedurende 12 maanden.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn geen specifieke risico's verbonden aan de toediening van het onderzoeksmiddel. Na toediening van Rifaximine werden de volgende reacties het vaakst gemeld: duizeligheid, hoofdpijn, maagdarmklachten zoals buikpijn, een opgeblazen gevoel, obstipatie, diarree, misselijkheid, braken, flatulentie, rectale tenesmus (d.w.z. pijn in de anus tijdens de stoelgang), ontlastingsaandrang en koorts (hoge koorts). Huiduitslag (roodheid van de huid) is ook gemeld.

Contactpersonen

Publiek

Alfasigma SpA

Via Ragazzi del '99 5
Bologna 40133

IT

Wetenschappelijk

Alfasigma SpA

Via Ragazzi del '99 5

Bologna 40133

IT

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) Mannen en vrouwen in de leeftijd van 18-80 jaar tijdens het screeningsbezoek (B1).

2) Voor vrouwelijke deelnemers moet het volgende gelden:

* Niet in staat om zwanger te worden, bijvoorbeeld: i) postmenopauzaal (ten minste twee jaar zonder spontane menstruatie); of ii) chirurgisch gesteriliseerd (afsluiting van beide tubae, of hysterectomie), of iii) ablatie van beide eierstokken

of

* Wel in staat om zwanger te worden maar met een negatieve zwangerschapstest tijdens de screening (B1) en randomisatie (B2), EN ermee instemmen een uiterst effectief anticonceptiemiddel te gebruiken, (d.w.z. een faalpercentage lager dan 1% per jaar) tot 72 uur na de laatste dosering van de studiemedicatie van de gehele studiedeelname .

Opmerking 1: Op basis van aanbevelingen van de Clinical Trial Facilitation Group zijn zeer effectieve anticonceptiemethoden de volgende:

i) spiraaltje (IUD)

ii) intra-uteriene hormoon-afgevende systemen (IUS); of

iii) gecombineerde hormonale anticonceptiva (d.w.z. oestrogeen en progestageen) in orale, intravaginale of transdermale vorm, met remming van ovulatie als primaire werkingswijze; of

- iv) progestageen-alleen hormonale anticonceptiva in orale, injecteerbare of implanteerbare vorm, met remming van de ovulatie als primaire werkingswijze; of
- v) absolute en continue seksuele onthouding.

Opmerking 2: In elk geval van een verlate menstruatie (meer dan een maand tussen de menstruaties), zal vrouwelijke deelnemers, die in staat zijn om zwanger te worden, sterk worden aanbevolen om de afwezigheid van zwangerschap te bevestigen. Deze aanbeveling is ook van toepassing op vrouwen in de vruchtbare leeftijd met spaarzame of onregelmatige menstruatiecycli.;3) Een eerder gedocumenteerde episode van diverticulitis in de 30 tot 180 dagen voorafgaand aan de screening (B1).

Diverticulitis is gedefinieerd als de aanwezigheid van

- * buikpijn of gevoeligheid van de buik

plus

- * ten minste een van de onderstaande klachten:

- * koorts; of

- * leukocytose en/of een hoge concentratie C reactieve proteïne (CRP) in het serum (boven de bovengrens van normaal)

plus

- * Bevestiging van de diagnose diverticulitis op basis van beeldvormend onderzoek d.m.v. computertomografie (CT), echografie of colonoscopie. N.B.: Op grond van wetenschappelijke richtlijnen wordt colonoscopie niet aanbevolen en niet geaccepteerd om recidiverende diverticulitis in dit onderzoek te diagnosticeren. Een diagnose van acute diverticulitis op basis van een colonoscopie kan echter wel retrospectief worden geaccepteerd ten behoeve van (uitsluitend) inschrijving. ;4) Bij patiënten dient sprake te zijn van klinische remissie van acute diverticulitis tijdens de screening (B1). Patiënten met symptomatische ongecompliceerde diverticulaire ziekte (SUDD, d.w.z. patiënten met milde buikpijn of gevoeligheid van de buik, maar geen klinisch significante ontsteking (d.w.z. geen verhoogd aantal leukocyten) tijdens de screening (B1) kunnen worden ingeschreven. ;5) Patiënten die ermee instemmen, en hier wettelijk toe in staat zijn, om uit vrije wil toestemming te verlenen voor alle handelingen in het kader van dit onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1) Voorgeschiedenis van 2 of meer episodes van acute diverticulitis of een voorgeschiedenis van een diverticulaire complicatie. ;2) Een gedocumenteerde huidige organische ziekte van het maagdarmkanaal behalve diverticulose (inclusief maar niet beperkt tot: ernstige oesofagitis, actieve peptische zweer, acute gastritis, pancreatitis, hepatitis, kanker, angiodysplasie, familiäre adenomateuze polyposis, darmobstructie [inclusief gedeeltelijke intestinale obstructie], enige vorm van enteritis [ook inclusief die geassocieerd met koorts en / of bloederige ontlasting etc.]);3) Teken van een significante ontsteking zoals blijkt uit laboratoriumonderzoek (overeenkomend met niet-verholpen diverticulitis) of verschijnselen/symptomen van diverticulaire complicaties. ;4) Diagnose of een voorgeschiedenis van inflammatoire darmziekte (of andere aandoeningen geassocieerd met ulceratieve laesies van het darmkanaal). ;5) Voorgeschiedenis van poliepectomie vanwege colonkanker in een vroeg stadium, bevestigd na poliepectomie of een voorgeschiedenis van

resectie van de dikke (met inbegrip van het anaal kanaal) of de dunne darm om welke reden dan ook. Patiënten met een voorgeschiedenis van poliepectomie vanwege uitsluitend niet-oncologische adenomen kunnen worden ingeschreven. ;6) Patiënten met positieve Clostridium difficile toxine ontlastingstest.;7) Gezondheidsproblemen die continue of tussentijdse behandeling vereisen met systemische steroïden en/of biologische of niet-biologische immunosuppressiva of immunomodulatoren (bijv. autoimmuunziekten etc.). ;8) Gebruik van commercieel verkrijgbare rifaximine (of neomycine of andere orale antibiotica met lage absorptie) tijdens of na de vorige episode van acute diverticulitis. ;9) Behandeling met de volgende geneesmiddelen binnen 28 dagen vóór randomisatie: farmaceutische probiotica (functionele voeding is toegestaan), systemische antibiotica, mesalazine (ook bekend als mesalamine, 5-ASA), NSAID*s (met inbegrip van aspirine in een dosering van meer dan 100 mg per dag), opioïden, warfarine, systemische steroïden (inhalatiesteroïden zijn toegestaan), cyclosporine of een ander(e) niet-biologisch(e) immunosuppressivum of immunomodulator. ;10) Biologische immunosuppressiva of immunomodulatoren binnen 180 dagen vóór randomisatie (B2).;11) Kanker (met uitzondering van andere typen huidkanker dan een melanoom) en/of noodzakelijkheid van een kankerbehandeling (met inbegrip van radiotherapie) binnen 5 jaar.;12) Ernstige leverinsufficiëntie (d.w.z. Child-Pugh B of C). ;13) Ernstige nierinsufficiëntie (d.w.z. geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) <30 ml/min). ;14) Een andere significante aandoening (bijv. cardiovasculair, respiratoir, renaal, hepatisch, neurologisch, psychiatrisch, hematologisch, oncologisch, immunologisch, spieren en gewrichten etc.) die naar mening van de arts:

- i) veilige deelname van de patiënt aan het onderzoek in gevaar brengt; of
- ii) het onwaarschijnlijk maakt dat de patiënt het onderzoek voltooit; of
- iii) het onwaarschijnlijk maakt dat de patiënt zich zal houden aan de onderzoekshandelingen (bijv. zeer waarschijnlijke behoefte aan niet-toegestane behandelingen, significante invaliditeit, terminale ziekte etc.).;15) Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor rifaximine, rifamycine-derivaten of een van de andere hulpstoffen van rifaximine met vertraagde afgifte of placebo (zie overzicht in protocol).;16) Voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik of verslaving in het afgelopen jaar.;17) Vrouwen die zwanger zijn, borstvoeding geven of van plan zijn zwanger te worden in de periode dat het onderzoek loopt.;18) Proefpersonen die hebben deelgenomen aan een ander onderzoek/een ander onderzoeksmiddel hebben gebruikt in de 6 maanden vóór randomisatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind

Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	25-06-2019
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nvt
Generieke naam:	rifaximine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2019

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	EUCTR2017-002708-28-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03106922
CCMO	NL64312.029.18