

Albendazol voor het induceren van mucosale heling bij patiënten op anti-TNF monotherapie

Gepubliceerd: 03-04-2018 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

De veiligheid en effectiviteit vaststellen van het toevoegen van albendazol aan anti-TNF monotherapie gedurende een periode van 12 weken bij volwassen patiënten met de ziekte van Crohn met onvolledige mucosale heling.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48703

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ADD UP

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen
- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

inflammatoire darmziekte, ziekte van Crohn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: alendazol, anti-TNF, Mucosale heling, ziekte van Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Proportie van patiënten met mucosale heling (afwezigheid van ulceraties) op centrally read endoscopieën na 12 weken behandeling met alendazol en anti-TNF combinatie therapie in vergelijking met placebo.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire uitkomstmaten:

- Proportie van patiënten met endoscopische respons na 12 weken gedefinieerd als een afname in de SES-CD met $\geq 50\%$ in vergelijking met baseline
- Proportie van patiënten met endoscopische remissie gedefinieerd als een SES-CD < 3 of < 2 voor L1 (ileum) ziekte
- Veranderingen in CDAI, IBDQ en SF-36 van baseline tot week 12 en week 12 tot week 36
- Veranderingen in de PRO (patient reported outcome) score afgenomen middels de IBD control vragenlijst
- Kosten per Quality Adjusted Life year (QALY)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Mucosale heling is een belangrijk doel bij de behandeling van de ziekte van Crohn. Voor het bereiken van mucosale heling spelen type M2 regulatoire en wond helende macrofagen een belangrijke rol. Patiënten die mucosale heling behaalden na start met anti-TNF medicijnen toonden een toegenomen aantal M2 macrofagen in

vergelijking met patiënten die niet reageerden. Thiopurines zijn in staat de anti-TNF gemedieerde inductie van M2 macrofagen nog verder te versterken. De combinatie anti-TNF met thiopurines is tot op heden de meest effectieve behandeling voor het behalen van mucosale heling bij de ziekte van Crohn. De thiopurines moeten echter in ongeveer 25% van de patiënten worden gestopt omwille van bijwerkingen. In een poging tot het vinden van een alternatief voor de thiopurines werd een medicijn screen uitgevoerd in het *Target Discovery Institute* van de Universiteit van Oxford. 1600 FDA-geregistreerde medicijnen werden gescreend voor hun potentie tot het versterken van de anti-TNF gemedieerde inductie van M2 macrofagen. Hieruit kwamen naast de te verwachten medicijnen ook verschillende benzimidazoles naar voren. Preklinisch onderzoek in toonde vervolgens dat albendazol zowel in vitro als in een IBD muis model (T-cel transfer model) in staat is de effectiviteit van anti-TNF therapie significant te verhogen. Albendazol behoort tot de anti-helminthica en heeft een goed beschreven veiligheidsprofiel. Het zou een nieuwe behandelingsoptie kunnen zijn voor anti-TNF combinatie therapie bij patiënten met de ziekte van Crohn voor het induceren van mucosale heling.

Doel van het onderzoek

De veiligheid en effectiviteit vaststellen van het toevoegen van albendazol aan anti-TNF monotherapie gedurende een periode van 12 weken bij volwassen patiënten met de ziekte van Crohn met onvolledige mucosale heling.

Onderzoeksopzet

Dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie. De studie zal bestaan uit drie fases: een screenings fase (2-4 weken), een interventie fase (12 weken) en een follow up fase (24 weken) (figuur 1). Nadat 15 patiënten in beide armen de interventie fase van 12 weken hebben volbracht zal een interim analyse plaatsvinden die zal worden beoordeeld door een DSMB welke vervolgens op basis van vooraf bepaalde go/no go regels aanbevelingen zullen doen met betrekking tot het al dan niet continueren van de trial en eventueel wat betreft aanpassing van de dosering.

Interventie: Albendazol, gedoseerd op basis van het gewicht en met een maximale dosering van 800mg/dag, dan wel gematchte placebo gedurende een periode van 12 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

110 patiënten worden behandeld met albendazol dan wel placebo (1:1) gedurende 12 weken.

Inschatting van belasting en risico

We vermoeden dat patiënten aanzienlijk voordeel kunnen hebben van het toevoegen van albendazol aan anti-TNF monotherapie. Naar aanleiding van de reeds

uitgebreide ervaring met albendazol voor andere indicaties, weten we dat het een postief veiligheidsprofiel heeft. Echter om een optimale waakzaamheid te behouden met betrekking tot mogelijk bijwerkingen hebben we verschillende veiligheidsmaatregelen in acht genomen.

Ten eerste zal er een interim analyse worden uitgevoerd nadat 15 patiënten in beide armen de interventiefase hebben afgemaakt (week 12). Stop regels, met primair nadruk op de patient veiligheid en secundair op de werkzaamheid van de voorgestelde behandeling, zullen van kracht zijn en de aanbevelingen gegeven door een DSMB leiden.

Ten tweede zullen we herhaaldelijk bloed afnemen bij de proefpersonen om mogelijke bijwerkingen zoals leverenzym stijgingen vroegtijdig te identificeren. Er zijn verschillende dosisaanpassingsregels van kracht die bij een initiële leverenzym stijging voor een dosisreductie zullen zorgen om een verdere stijging te voorkomen. Indien de leverenzymen verder stijgen zijn er ook duidelijk stopregels van kracht om 'drug induced liver injury' te voorkomen. Het afnemen van bloed heeft een verwaarloosbaar risico en een kleine belasting.

Aan het eind van de studie zullen patiënten een ileocolonoscopie ondergaan in het kader van deze studie. De scopie wordt uitgevoerd om de endoscopische ziekte activiteit te beoordelen en daarmee het effect van de interventie.

Tijdens deze endoscopie zullen bipten worden afgenomen om de histologische ziekte activiteit te kunnen beoordelen en om het aantal M2 macrofagen middels immunohistochemie te kunnen objectiveren. De procedure zelf in combinatie met het afnemen van bipten heeft een klein risico op het ontstaan van een bloeding dan wel een perforatie. Dit werd onderzocht en in de literatuur werd beschreven dat dit optreedt in minder dan 1:10000 (Yao, M.D., 2009, Gastrointest Endosc) gevallen. Mocht een dergelijke complicatie ontstaan dan kan dit meestal endoscopisch worden opgelost (middels hemostase/clipping). In zeldzame gevallen moeten patiënten worden opgenomen in het ziekenhuis al dan niet met chirurgisch ingrijpen, antibiotica therapie en/of een bloed transfusie.

Tot slot moeten patiënten 3 kwaliteit van leven vragenlijsten invullen en 1 'patient reported outcome' vragenlijst invullen op drie verschillende momenten. Daarnaast moeten patiënten nog twee economische vragenlijsten invullen op week 12 en week 36. Het invullen van alle 6 vragenlijsten zal ongeveer een half uur in beslag nemen.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ

NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
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. ouder dan 17 en jonger dan 66 jaar oud
2. Diagnose Crohn op basis van endoscopische beelden en histopathologische documentatie
3. getekend informed consent
4. Actieve ziekte gedefinieerd als herhaaldelijk gemeten faecaal calprotectine ≥ 250 mcg/g bij minstens 2 gelegenheden (met tussenliggend minstens 2 weken en maximaal 3 maanden tijd) en tijdens ileocoloscopie geen volledige mucosale heling gedefinieerd als een SES-CD >6 (≥ 4 bij geïsoleerde ileum ziekte)
5. Nu en sedert minstens 6 maanden onder behandeling met anti-TNF monotherapie (adalimumab of infliximab)
6. Geen actief gebruik van combinatie therapie (een immunomodulator met anti-TNF). Voorheen gebruik van een immunomodulator welke werd gestopt omwille van stabiele ziekte, voorheen gebruik van een immunomodulator als monotherapie (niet in combinatie met anti-TNF) en voorheen gebruik van combinatietherapie welke moest worden gestopt omwille van intolerantie ten opzichte van de immunomodulator.
7. Therapeutische medicijn concentraties in het bloed en afwezigheid van

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. <18 jaar oud of >65 jaar oud
2. Colitis ulcerosa of indeterminate colitis
3. Maligniteit die (nog) niet genezen is
4. Gebruik van een immunomodulator
5. Voorheen refractaire ziekte onder combinatietherapie van anti-TNF met een immunomodulator
6. Aanwezigheid van anti-medicijn antilichamen of te lage anti-TNF concentratie in het bloed
7. Gestegen leverenzym waarden >1.5 keer de bovenste limiet van normaal
8. Huidig gebruik van een CYP3A4 modulerend medicijn (gespecificeerd in het protocol)
9. Leukopenie (neutrofiel aantal $<1.8 \times 10^9/L$) en of trombopenie ($<50 \times 10^9/L$)
10. Andere aandoeningen welke in de mening van de onderzoeker kan interfereren met de mate waarin een patiënt kan meedoen aan het onderzoek en participeren aan alle studie procedures.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	08-10-2018
Aantal proefpersonen:	110
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Eskazole
Generieke naam:	albendazol
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2019
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

ID: 29213

Bron: Nationaal Trial Register

7 - Albendazol voor het induceren van mucosale heling bij patiënten op anti-TNF mon ... 2-06-2025

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2017-001737-85-NL
CCMO	NL63032.018.17
OMON	NL-OMON29213