

Nieuwe behandelstrategie voor patiënten met multipel recurrenente Clostridioides difficile infectie met bezlotoxumab als eerste optie

Gepubliceerd: 01-11-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Onderzoeken of een behandelstrategie met bezlotoxumab voorafgaand aan FMT bij patiënten met meerdere recidiverende CDI resulteert in een gelijke werkzaamheid in vergelijking met een behandelstrategie met initiële FMT. Strategie A omvat bezlotoxumab...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Maagdarmstelselinfecties
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52061

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Bezlotoxumab of FMT voor terugkerende C. difficile infecties (BSTEP)

Aandoening

- Maagdarmstelselinfecties

Synoniemen aandoening

C. difficile colitis, C. difficile geassocieerde diarree, C. difficile infectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: bedrijf, Merck Sharp & Dohme (MSD)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bezlotoxumab, C. difficile, CDI, fecale microbiota transplantatie, FMT

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Globale genezing van de behandelstrategie. Globale genezing wordt gedefinieerd als genezing zonder terugval van CDI binnen 12 weken na voltooiing van de behandelstrategie in de onderzoeksarm, d.w.z. na voltooiing van secundaire behandeling in geval van falen van de initiële behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

1. Initiële genezing na behandeling met bezlotoxumab of FMT. d.w.z. genezing beoordeeld twee dagen na voltooiing van de primaire CDI-behandeling in de onderzoeksarm.
2. Recidief na initiële behandeling met bezlotoxumab of FMT. Gedefinieerd als CDI-recidief binnen 12 weken, na initiële genezing.
3. Aanhoudende genezing na initiële behandeling met bezlotoxumab of FMT. d.w.z. genezen zonder terugval binnen 12 weken.
4. Bijwerkingen
5. Ontwikkeling van prikkelbaredarmsyndroom-achtige symptomen na behandeling geassocieerd met behandeling met bezlotoxumab of FMT
6. Duur van ziekenhuisopname
7. Gebruik van antibiotica
8. Eradicatie van toxigene C. difficile
9. Fecaal microbiota-profiel
10. Welzijn van de patiënt voor en na de behandeling

11. Kosten per genezen patient (global en sustained cure) en kosten per gewonnen QALY met behulp van de EQ-5D-5L vragenlijst

De volgende gegevens worden ook verzameld:

- Kenmerken van de patiënt, d.w.z. leeftijd, medische geschiedenis, comorbiditeiten, comedicaatie
- Aanwezigheid van risicofactoren voor ernstige en terugkerende CDI
- Defecatiepatroon tijdens behandeling en follow-up

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De nieuwe richtlijn van de European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) uit 2021 beveelt aan om een **eerste episode van Clostridioides difficile (CDI)-infectie te behandelen met vancomycine of fidaxomicine, verder aangeduid als standaard CDI-antibioticatherapie (CDI ABx). Voor de behandeling van een terugkerende CDI-episode wordt behandeling met fidaxomicine of toevoeging van een intraveneuze infusie van bezlotoxumab aan standaard CDI ABx overwogen. De optimale behandeling voor patiënten met een tweede of verder recidief van na standaard CDI ABx moet nog worden vastgesteld. Dit wordt inderdaad geïdentificeerd als een onderzoekshiaat in het bijgewerkte ESCMID-richtsnoer van 2021 voor de behandeling van CDI. Opties omvatten toevoeging van bezlotoxumab aan standaard CDI ABx, of fecale microbiota transplantatie (FMT) na standaard CDI ABx.

Observationele data suggereren dat bezlotoxumab FMT kan voorkomen bij een aantal patiënten met meerdere recidiverende CDI, hoewel het exacte percentage onbekend is. Er is een puntschatting nodig voor effectieve gedeelde besluitvorming en een afweging van de risico's en voordelen van initiële bezlotoxumab versus initiële FMT voor meervoudig terugkerende CDI. Belangrijk is dat het aanbieden van initiële bezlotoxumab aan patiënten geen negatieve invloed mag hebben op de uitkomst van een volgende FMT in geval van falen van bezlotoxumab.

We hypothetiseren dat het aanbieden van een behandelstrategie met initiële bezlotoxumab aan patiënten geen negatieve invloed heeft op de algehele

uitkomst, in vergelijking met een strategie met initiële FMT. We veronderstellen dat beide behandelstrategieën (beide armen, inclusief reddingstherapie) zullen resulteren in een aanhoudende genezing van 95%. Daarnaast veronderstellen we dat bezlotoxumab resulteert in minder AE's en minder IBS-achtige symptomen en diarree dan FMT, en dat FMT resulteert in een verhoogde microbiota-diversiteit na behandeling in vergelijking met behandeling met bezlotoxumab.

Doel van het onderzoek

Onderzoeken of een behandelstrategie met bezlotoxumab voorafgaand aan FMT bij patiënten met meerdere recidiverende CDI resulteert in een gelijke werkzaamheid in vergelijking met een behandelstrategie met initiële FMT. Strategie A omvat bezlotoxumab als aanvullende behandeling als eerste optie, en FMT in geval van falen. Optie B omvat FMT als aanvullende behandeling als eerste optie, en antibiotische behandeling met fidaxomicine in geval van falen. Een secundair doel is om een **puntschatting te geven van recidief na bezlotoxumab voor de behandeling van multi-pele recidiverende CDI.

Onderzoeksopzet

Open-label multicenter non-inferiority randomized controlled trial.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden gerandomiseerd over twee van de volgende behandelstrategieën (elk n=30): Strategie A: bezlotoxumab naast standaard C. difficile antibiotica als eerste optie. 14 dagen antibiotische therapie met, d.w.z. orale vancomycine 250* mg viermaal daags + één enkele intraveneuze infusie van bezlotoxumab 10 mg/kg gedurende 60 minuten. In geval van falen van de behandeling, dwz tergeer van de infectie binnen 12 weken, zullen patiënten worden behandeld met fecale microbiota-transplantatie (FMT, dwz infusie van 198 cc donorfecessuspensie in het gastroduodenum of colon) na darmspoeling na 14 dagen antibiotische behandeling met oraal vancomycine 250* mg viermaal daags. Strategie B: FMT naast standaard C. difficile antibiotica als eerste optie. 14 dagen antibiotische therapie (d.w.z. met oraal vancomycine 250* mg eenmaal daags), gevolgd door FMT op dag 15. In geval van falen van de behandeling, zullen patiënten gedurende 10 dagen worden behandeld met oraal fidaxomicine 200 mg tweemaal daags. *125 mg vancomycine wordt toegediend als suspensie, en is ook acceptabel i.p.v. 250 mg tabletten. 125 mg vancomycine wordt in internationale richtlijnen als even effectief beschouwd.

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke zorgpunten

Dit onderzoek betreft een onderzoeksgeneesmiddel (bezlotoxumab) dat is goedgekeurd door de EMA en het CBG voor de indicatie in dit onderzoek, en een interventionele procedure (FMT). Een gedetailleerde risicoclassificatie is te

vinden in document K6 en is hieronder samengevat.

BEZLOTOXUMAB

Bezlotoxumab kan leiden tot milde en voorbijgaande infusiegerelateerde reacties (1-10%). We zullen patiënten met een medische voorgeschiedenis van congestief hartfalen uitsluiten van de studie, vanwege een mogelijk veiligheidssignaal in de twee fase-3 klinische onderzoeken in deze groep. Vanwege beperkte of ontbrekende gegevens zullen we ook vrouwen die borstvoeding geven, of patiënten die zwanger zijn of een wens hebben om zwanger te worden, uitsluiten. Mogelijke langetermijneffecten zijn niet bekend en worden onderzocht via postmarketingregistratie van bijwerkingen. De lagere veronderstelde aanhoudende genezing van bezlotoxumab (60%) vergeleken met FMT (81%) betekent dat een deel van de patiënten in de bezlotoxumab-arm geen blijvende genezing bereikt en een vertraging van de behandeling met FMT zal hebben; het voordeel is echter dat een aanzienlijk deel van de patiënten in deze arm een **FMT-procedure zal worden voorkomen, wat deze studie rechtvaardigt.

FMT

FMT is een invasieve procedure die een gastroduodenoscopie of colonoscopie vereist voor infusie van donorfeces. Op de dag van FMT ervaren patiënten vaak milde zelfbeperkende bijwerkingen bij 2/3 van de patiënten. Tijdens de follow-up meldt 1/3 van de patiënten milde FMT-gerelateerde (vaak gastro-intestinale) bijwerkingen die meerdere dagen aanhouden. Omdat deze bijwerkingen mild en zelfbeperkend zijn, denken we dat ze acceptabel zijn, vooral gezien het hoge aanhoudende genezingspercentage van FMT.

Hoewel FMT geassocieerd is met heropname of langdurige ziekenhuisopname (23%) en het optreden van andere infecties dan CDI (17%), is de meerderheid van de SAE's niet (definitief) FMT-gerelateerd en/of als gevolg van comorbiditeit. Mogelijk gerelateerde SAE's omvatten bacteriële infecties. Gevallen van overdracht van bacteriën die infectie veroorzaken bij FMT-ontvangers zijn beschreven in de VS, maar kunnen worden voorkomen door adequate screeningprotocollen voor donorfaeces.

Donoren en feces van donoren die door de NDFB worden verstrekt, worden uitgebreid gescreend op microbiota-verstorende risicofactoren en infectieuze pathogenen. Het is echter onmogelijk om te screenen op onbekende ziekteverwekkers of schadelijke agentia. Daarom is voortdurende waakzaamheid door donorfecesbanken nodig: in het begin van de COVID-19-pandemie werden NDFB-donoractiviteiten stopgezet en opnieuw opgestart na implementatie van SARS-CoV-2-screening. Mogelijke langetermijneffecten van FMT zijn niet bekend en worden onderzocht via langetermijnfollow-up door de NDFB en initiatieven om (inter)nationale registers op te zetten.

Om het optreden van (S)AE's na FMT te minimaliseren:

- gebruiken we uitgebreid gescreende donorfaeces, volgens NDFB en internationale standaarden

- donorfaeces worden langzaam toegediend met de patiënt rechtop
- patiënten worden na de FMT minimaal 2 uur geobserveerd.
- om proceduregerelateerde risico's zoals regurgitatie en aspiratie te minimaliseren, adviseren wij om de coloscopische route voor FMT te gebruiken in geval van b.v. slikproblemen of een vertraagde maaglediging.

In het algemeen:

- De patiënt wordt bij het ervaren van een mogelijke (S)AE zo snel mogelijk geïnstrueerd aan zijn behandelend arts of de onderzoekers.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
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)

- minimaal 18 jaar oud
- diarree (3 of meer ongevormde ontlasting per 24 uur gedurende twee opeenvolgende dagen; of ≥ 8 ongevormde ontlasting per 48 uur)
- positieve PCR-test voor toxine A/B-genen en/of positieve toxine-EIA voor huidige en eerdere episodes (lage PCR-cyclusdrempelwaarde wanneer alleen PCR werd uitgevoerd)
- minimaal twee eerdere CDI-episodes, waarvan tenminste een behandeld met vancomycine of fidaxomicine
- vorige aflevering is maximaal 3 maanden voorafgaand aan de huidige aflevering
- de huidige episode reageert goed op de standaardbehandeling (oraal vancomycine of fidaxomicine).
- Beoordeling van de ernst van de ziekte zal worden uitgevoerd volgens de ESCMID-aanbevelingen.
- Zowel milde als ernstige CDI zullen worden opgenomen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Ernstige gecompliceerde CDI, d.w.z. aanwezigheid van: hypotensie, septische shock, verhoogd serumlactaat, ileus, toxisch megacolon, darmperforatie of een fulminant ziekteverloop.

- IC-opname voor onderliggende ziekte
- zwangerschap of huidige wens om zwanger te worden
- borstvoeding
- langdurig gebruik van antibiotica (anders dan voor de behandeling van CDI) tijdens de orale standaard CDI behandeling of voorzienbaar antibioticagebruik direct na de interventie. Los hiervan zijn er geen specifieke restricties voor geneesmiddelgebruik.
- eerder gebruik van bezlotoxumab of fecale microbiota-transplantatie
- een voorgeschiedenis van onderliggend congestief hartfalen (mogelijk veiligheidssignaal fase III trial bezlotoxumab).
- Diagnose van inflammatoire darmaandoeningen in de medische geschiedenis.
- Elke andere aandoening die naar de mening van de onderzoeker de patiënt ongeschikt maakt voor deelname of die de deelname aan en het voltooien van het onderzoek zou kunnen belemmeren

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	66
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Zinplava
Generieke naam:	Bezlotoxumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2021-004924-14-NL
CCMO	NL79030.058.21