

Faecestransplantatie als therapie voor dekolonisatie van dragerschap van multiresistente Enterobacteriaceae in niertransplantatiepatienten (RESET): een pilot studie

Gepubliceerd: 27-11-2017 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Primaire doel:- Veiligheid beoordelen van faecesttransplantatie als interventie voor eradicatie gastro-intestinaal dragerschap MDRE bij niertransplantatiepatienten
Secundaire doelen- werkzaamheid beoordelen van faecesttransplantatie als interventie...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54672

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RESET

Aandoening

- Bacteriële infectieziekten
- Urinewegen tekenen en symptomen

Synoniemen aandoening

dragerschap van multiresistente bacterien in de darm

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Vedanta Biosciences

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Faecetransplantatie, Multiresistente Enterobacteriaceae, Niertransplantatiepatienten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De frequentie en ernst van de bijwerkingen binnen 1 maand na de fecale microbiota transfusie (FMT). Het voorkomen van niertransplantatie gerelateerde bijwerkingen (verlies van transplantaatfunctie, biopt-bewezen acute resectie of verdubbeling van serum kreatinine) binnen 3 maanden na FMT.

Secundaire uitkomstmaten

- Aantal patienten met gastro-intestinaal dragerschap van MDRE na FMT (beoordeeld op 1 en 2 weken en 1, 3 en 6 maanden na FMT).
- Aantal deelnemers met een of meer MDRE-infecties binnen 6 maanden na FMT.
- Verandering (in verhouding tot voor de FMT) in de samenstelling van het microbiom tijdens 6 maanden follow-up
- Verandering van de diversiteit van het microbiom (berekend door Shannon diversiteitsindex) gedurende 6 maanden follow-up.
- Prevalentie van antibiotische resistentiegenen in faecale monsters gedurende 6 maanden follow-up.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Kolonisatie en infecties met multidrug resistente Enterobacteriaceae (MDRE) zijn een toenemend en belangrijke zorg binnen de gezondheidszorg.

Transplantatiepatiënten hebben een verhoogd risico op kolonisatie met MDRE door gebruik van immuunsuppressiva, verhoogde blootstelling aan zorginstelling en antibiotica en door buikchirurgie. Een recente recensie vertoonde een kolonisatie-incidentie met extended bèta-lactamase producerende Enterobacteriaceae (ESBL-E) van 24% bij niertransplantatie-ontvangers. Gastro-intestinale (GI) kolonisatie met ESBL-E is geassocieerd met daaropvolgende ESBL-E-infecties.

Infecties bij niertransplantatiepatiënten veroorzaakt door MDRE zijn zowel frequent als ernstig en leiden tot ongunstige klinische en financiële uitkomsten. Behandelingsmogelijkheden bij ernstige infecties zijn beperkt en er is een opkomende bezorgdheid over het daaruit voortvloeiende overgebruik van reserve-antibiotica zoals carbapenems die een selectiedruk uitoefenen die leidt tot het ontstaan van carbapenemase-producerende micro-organismen. Op dit moment ontbreken effectieve decolonisatiestrategieën. Zo leidt selectie orale darmdecontaminatie door regimens met antibiotica alleen tot succes op korte termijn.

Fecale microbiële transplantatie (FMT) is de infusie van donorfeces in de darm met als doel de microbiële diversiteit te verbeteren. FMT is een effectieve en geaccepteerde therapie om terugkerende Clostridium difficile infectie te voorkomen en heeft ook voor andere intestinale en gastro-intestinale aandoeningen zijn effectiviteit bewezen. Verschillende casereports hebben een positief effect laten zijn op eradicatie van gastro-intestinaal dragerschap van MDRE in zowel immuuncompotente als immuungecompromiteerde patiënten. Gezien de impact van het geschetste klinische probleem, is er een dringende noodzaak tot een effectieve (non-antibiotische) strategie.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

- Veiligheid beoordelen van faecestransplantatie als interventie voor eradicatie gastro-intestinaal dragerschap MDRE bij niertransplantatiepatiënten

Secundaire doelen

- werkzaamheid beoordelen van faecestransplantatie als interventie voor eradicatie gastro-intestinaal dragerschap MDRE bij niertransplantatiepatiënten
- verandering in samenstelling en diversiteit van het darmmicrobioom beoordelen na FMT
- frequentie van MDRE-infecties beoordelen na FMT i.c.m. selectieve darmdecontaminaties vs alleen selectieve darmdecontaminatie

Onderzoeksopzet

Open label, clinical pilot trial met randomisatie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Infusie van faecale microbiota middels 200 ml suspensie van donorfaeces via een nasoduodenale sonde op dag 7 van de studie. Voor infusie van microbiota krijgen patienten (ook in controlegroep): orale selectieve darmdecontaminatie middels polymyxine/neomycine 500.000 EH/125 mg 4dd2 gedurende 5 dagen. Patienten die de interventie ondergaan, worden de dag ervoor met laxeermiddelen behandeld om de darm zo schoon mogelijk te krijgen. FMT suspensie wordt gematch naar cytomegalovirus and Epstein-Barr virus serostatus van de donor en de ontvanger.

Inschatting van belasting en risico

FMT wordt gebruikt in de behandeling van wederkerende darminfecties met *Clostridium difficile*, ook bij patienten die afweeronderdrukkende medicatie gebruiken. Over het algemeen blijkt FMT veilig te zijn, met weinig gerapporteerde ernstige bijwerkingen. Kort na een FMT is er wel vaak sprake van milde bijwerkingen, zoals losse ontlasting / diarree (~ 95%), buikkrampen (~ 30%), en constipatie (~ 20%).

Gerapporteerde ernstige bijwerkingen met FMT zijn met name geraleteerd aan de wijze van toediening van de donorfaeces. Aspiratie als gevolg van sedatie voor plaatsing sonde middels gastroscopie is beschreven en bacteriëmie is beschreven bij patienten met actieve colitis die een FMT ondergingen. In onze studiepopulatie is geen sprake van patienten met een actieve colitis en verwachten wij geen bacteriëmie als bijwerking.

Om aspiratie te voorkomen kiezen wij ervoor om de donorfaeces desuspensie langzaam door een nasoduodenale sonde toe te bedienen, terwijl de patiënt 45 ° rechtop zit. Deze sonde geplaatst met behulp van röntgenstralen om de juiste plaatsing te bepalen. Op deze manier kan endoscopie en sedatie die verband houden met bijwerkingen vermeden worden. Ons centrum heeft de nodige expertise en faciliteiten voor deze procedures.

In theorie kan het krijgen van hevige diarree leiden tot een lagere of juist hogere spiegel van de medicijnen die patienten gebruiken om afstoting van de niertransplantatie tegen te gaan. Om dit goed te monitoren wordt er voor de behandeling, en op drie momenten erna spiegelbepalingen gedaan van deze medicijnen met de 'dry blood spot-test' en zal de medicatie zo nodig worden aangepast. Bij hevige diarree is het mogelijk dat een patient uit voorzorg opgenomen wordt of blijft om de afweer onderdrukkende medicatie via het infuus te krijgen.

Wij verwachten dat de FMT een milde belasting geeft voor de patient gezien de hoge kans op milde, self-limiting bijwerkingen. Daarnaast schatten wij de 5 korte vervolgafspraken na FMT in een periode van 24 weken in als een lage

belasting.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Blackstone Street 19
Cambridge MA 02139
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Blackstone Street 19
Cambridge MA 02139
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Patienten met een niertransplantatie
2. Gastro-intestinaal dragerschap van een extended-spectrum β -lactamase Enterobacteriaceae (ESBL-E en/of carbapenemase producerende Enterobacteriaceae (CPE) in rectale swb en/of faecesweek (≥ 2 x).
3. Meer dan 1 gedocumenteerde infectie met deze bacterie binnen 6 maanden van

inclusie

4. Goed begrip van studieprocedures en toestemming zich hier strict aan te houden

5. Vermogen tot adequate communicatie met onderzoekers en beschikbaarheid voor alle controlemomenten tijdens de studie

6. Informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Gebruik van systemische antibiotica. 2. IC-opname ten tijde van inclusie. 3. Kreatinineklaring < 30 ml/min. 4. (Geplande) zwangerschap tijdens studieperiode. 5. Allergie/contraindicatie voor de studiemedicatie. 6. Recidiverende aspiratie/chronische dysfagie. 7. Recente intra-abdominale chirurgie. 8. Doorgemaakte acute resectie binnen 6 maanden voor deelname. 9. Behandeling met alemtuzumab binnen 6 maanden voor deelname. 10. Behandeling met eculizumab binnen 3 maanden voor deelname. 11. Klinische tekenen van actieve colitis / gastro-enteritis, inclusief actieve infecties (EBV /CMV / adenovirus / Clostridium difficile / chronische parasitaire infectie) of actieve inflammatoire darmziekte. 12. Ernstige voedselallergie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	09-04-2018
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-11-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-08-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-03-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-03-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-02-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-02-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-09-2023
Soort: Amendement
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
CCMO	NL62209.058.17