

Fekální mikrobiální transplantace u pacientů s levostrannou ulcerózní kolidou (FACTU)

Řešitel: Doc. MUDr. Pavel Drastich Ph.D., 1.

Spoluřešitelé: Prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc., 2.

Doc. MUDr. Pavel Kohout Ph.D., 3.

MUDr. Michal Konečný Ph.D., 4.

MUDr. Přemysl Falt Ph.D., 5.

MUDr. Olga Shonová, 6.

MUDr. Aleš Novotný, 7.

MUDr. Jan Hajer, Ph.D., 8.

MUDr. Karel Mareš, 9.

Předpokládaná centra studie:

1. Klinika hepatogastroenterologie IKEM Praha 4
2. Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty ISCARE Praha 7
3. Interní oddělení B3 Thomayerovy nemocnice
4. II. interní klinika - gastro-enterologická a hepatologická Fakultní nemocnice Olomouc
5. Centrum péče o zažívací trakt Vítkovická nemocnice
6. Gastroenterologické oddělení Nemocnice České Budějovice
7. IV. Interní klinika Všeobecné fakultní nemocnice Praha
8. II. interní klinika Fakultní nemocnice Královské Vinohrady
9. Interní oddělení Nemocnice Na Homolce

Koordinační centrum studie: MUDr. Jan Březina

Klinika hepatogastroenterologie IKEM

Vídeňská 1958/9 Praha 4 - Krč

Tel: 724 222 340, E-mail: brej@ikem.cz

Cíl studie

Cílem studie je srovnání podávání standardního mesalazinového klyzmatu s opakovaným podáním klyzmatu fekální mikrobiální transplantace u pacientů se středně aktivní levostrannou ulcerózní kolitidou.

Primární cíl studie:

Klinická remise - Mayo score < 2 s žádným subscore > 1

Sekundární cíle studie:

Endoskopická remise – Mayo endoscopic score = 0

Klinická odpověď – snížení Mayo score \geq 2

Design studie

Randomizovaná, multicentrická, kontrolovaná, prospektivní studie

Plán studie

Inclusion kriteriia pacient:

- Věk \geq 18
- Levostranná kolitida > 15cm trvající déle jak 3 měsíce
- Mayo score 4 - 9
- Endoskopické Mayo score \geq 2

Exclusion kriteriia pacient:

- Anti-TNF léčba v předchozích 3 měsících
- Léčba cyclosporinem v předchozích 4 týdnech
- Léčba Methotrexatem v předchozích 2 měsících
- Léčba prednisonem > 10mg
- Léčba probiotiky v předchozí měsíci
- Reálné riziko kolektomie v nejbližší době
- Pozitivní kultivace stolice (Clostridium difficile, Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter, patogení e. coli)
- CMV infekce
- Těhotenství, kojící ženy

Nároky na dárce:

Dárce nesmí být:

- pokrevní příbuzný
- hospitalizován v posledních 3 měsících

- léčen ATB či PPI v posledních 6 měsících
- imunosuprimován
- anamnéza chronických GIT obtíží (IBD, zácpa, funkční dyspepsie)
- mít anamnézu autoimunitní choroby
- obezita
- cesta do rizikových oblastí v posledních 3 měsících

Vyšetření dárce:

- **Krevní testy:**
 - KO, biochemie s metabolismem železa
 - hepatitida ABC, HIV-1, HIV-2, cytomegalovirus, Epstein – Barr, Herpes simplex, Varicella zoster, Treponema pallidum
- **Testy stolice na:**
 - Yersinia spp., Salmonella spp., Shigella spp.,
 - Campylobacter jejuni , C. difficile toxin, Helicobacter pylori
 - Standardní parazitologické vyšetření

Průběh studie:

1. Návštěva -2. týden

- Podepsání informovaného souhlasu - pacient vybraný podle výše uvedených kritérií bude podrobně informován o cílech a principech a podepíše informovaný souhlas.
- Fyzikální vyšetření - všichni nemocní podstoupí fyzikální vyšetření, všechny patologie budou zaznamenány do protokolu
- Laboratorní vyšetření: krevní obraz + dif, CRP, AST, ALT, kreatinin,
- Stolica - kalprotektin, kultivace, C. difficile toxin, parazitologie
- Endoskopie - kolonoskopie - endoskopické Mayo score, biopsie CMV,
- celkové Mayo score
- randomizace - randomizace bude probíhat ve všech centrech samostatně na základě randomizační tabulky, pacient bude zařazen do skupiny A (mesalazinové klyzma) nebo do skupiny B (fekální mikrobiální transplantace)

A. Mesalazinové klyzma - pacientům v této skupině bude podáno klyzma mesalazinu (4g) první dva týdny každý den a poté do konce 6. týdne obden.

B. Fekální transplantace (klyzma) - pacientům v této skupině bude aplikováno 1. týden 5x a poté do konce 6. týdne 1x týdně klyzma připravené z 50g stolice vyšetřeného dárce rozpuštěné ve 150ml

fyziologického roztoku. Dárčovská stolice by měla být zpracována co nejdříve po defekaci, ne později než 6 hodin od defekace. K homogenizaci stolice bude použito standardního kuchyňského mixéru. Po homogenizaci bude výsledný produkt 2x přefiltrován přes gázu k odstranění větších zbytků stolice. Vzhledem k faktu, že standardní objem stolice je 100-150g budou z jedné dávky stolice připraveny suspenze pro 2 - 3 dávky fekální mikrobiální transplantace po 150ml. První bude jako čerstvá podána pacientovi formou klyzmatu a ke zbylé suspenzi bude přidán 10% glycerin a tato směs bude v nádobách po 150ml zmrazena na minimálně -70°C a uskladněna v mrazicím boxu k dalšímu použití. Před podáním takto připraveného klyzmatu fekální mikrobiální transplantace budou zmražené nádoby tát nejdříve hodinu při běžné pokojové teplotě a poté budou rozmraženy v lázni o 37°C. Po rozmražení bude klyzma fekální mikrobiální transplantace nejpozději do půl hodiny podáno pacientovi. Vzhledem k nutnosti zmražení suspenze na - 70°C a nutnosti přesného postupu při rozmražení bude toto podání prováděno vždy v jednom z center studie. Za přípravu klyzmat fekální mikrobiální transplantace a jejich uchování bude odpovědné každé centrum studie zvlášť.

2. Návštěva 1. týden

- Laboratorní vyšetření: krevní obraz + dif, CRP, AST, ALT, kreatinin
- celkové Mayo score bez endoskopie
- Stolice - kalprotektin
- první podání fekální mikrobiální transplantace x mesalazinového klyzmatu
- fyzikální vyšetření

3. Návštěva 2. týden

- Laboratorní vyšetření: krevní obraz + dif, CRP, AST, ALT, kreatinin
- celkové Mayo score bez endoskopie
- Stolice – kalprotektin
- fyzikální vyšetření

4. Návštěva 4. týden

- Laboratorní vyšetření: krevní obraz + dif, CRP, AST, ALT, kreatinin
- celkové Mayo score bez endoskopie
- Stolice – kalprotektin
- fyzikální vyšetření

5. návštěva 6. týden

- Endoskopie - sigmoideoskopie - endoskopické Mayo score
- Laboratorní vyšetření: krevní obraz + dif, CRP, AST, ALT, kreatinin
- celkové Mayo score
- Stolice – kalprotektin
- fyzikální vyšetření

6. návštěva 12. týden

- Endoskopie - sigmoideoskopie - endoskopické Mayo score
- Laboratorní vyšetření: krevní obraz + dif, CRP, AST, ALT, kreatinin

- celkové Mayo score
- Stolice – kalprotektin
- fyzikální vyšetření
- ukončení studie

Ukončení studie

- a) Řádné ukončení: všichni pacienti ukončí protokolové sledování 12. týden po zahájení studie vykonáním návštěvy č. 6
- b) Pacient může ukončit účast ve studii kdykoliv bez udání důvodu
- c) Mimořádné ukončení: bude provedeno na základě výskytu závažných nežádoucích účinků léčby, jiné závažné nemoci, popřípadě úmrtí pacienta

Konkomitantní léčba

Veškerá léčba nemocného během studie bude zaznamenána v protokolu. Je kontraindikováno podávat následující léky:

- Anti-TNF léčba
- imunosupresivní terapie: cyklosporin, methotrexát, prednison > 10mg
- ATB léčba

Randomizace

Randomizační kritéria:

- pohlaví (muž/žena)
- imunosuprese (ano/ne)

Statistické zpracování a velikost souboru

Předpokládáme, že do studie bude zařazeno celkově 50 nemocných randomizovaných do dvou větví po 25 pacientech.

K popisu veličin budou použity deskriptivní metody (průměr, směrodatná odchylka, medián, maximum, minimum, absolutní a relativní počty). K testování diskrétních veličin mezi skupinami bude použit log-lineární model (χ^2 statistika). Pro testování spojitých veličin mezi skupinami bude použita ANOVA s opakovanými měřeními. Data, která mají šikmé rozložení, budou před testováním vhodně transformována. Užití testy budou dvoustranné. Statisticky významné považujeme $p < 0,05$. Noninferiorita ve výskytu remise bude prokázána pomocí jednostranného 95 % intervalu spolehlivosti.

Etika

Studie je schválena etickou komisí IKEM a TN. Protokol studie je stanoven podle Helsinské deklarace a Pravidel dobré klinické praxe. Součástí je "Case report form" a informovaný souhlas pacienta

Hlášení koordinačnímu centru

K zajištění co nejefektivnějšího a bezpečného průběhu studie jsou nutná následující hlášení koordinačnímu centru telefonem, nebo e-mailem:

- a) zařazení nových nemocných do studie do jednoho měsíce
- b) řádné ukončení studie do jednoho měsíce
- c) vyřazení nemocného ze studie do 7 dnů
- d) závažnější nežádoucí účinky léčby do 7 dnů od události

Dokumentace

Součástí dokumentace studie bude:

Protokol studie

"Case report form"

Informovaný souhlas pacienta

Schválení etickou komisí

Všechny údaje uvedené v "Case report form" bude možno dohledat ve zdravotnické dokumentaci (ambulantní nebo hospitalizační chorobopis)

Monitorace

Vzhledem k organizaci studie nelze předpokládat účast nezávislého monitora. Řešitel i všichni spoluřešitelé jsou odpovědní za správnost údajů v dokumentaci studie a odpovídají rovněž za to, že všechny údaje lze také vyhledat v příslušné zdravotnické dokumentaci.