

Chemopreventieve effecten van 5-ASA en UDCA bij Colitis Ulcerosa: Een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde Pilotstudy.

Gepubliceerd: 20-08-2008 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

1) Het chemopreventieve vermogen van 5-ASA en UDCA bij CU bepalen door het effect van behandeling met deze middelen op het aantal ACF, hun grootte en het percentage met dysplasie te bestuderen. 2) Mechanistisch inzicht verkrijgen in de...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Maagdarmselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON31889

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CRC chemopreventie bij CU

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen
- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

colitis ulcerosa, Ontstekingsziekte van de dikke darm

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Industrie, Tramedico

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chemopreventie, Colitis ulcerosa, Colorectaal carcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- 1) Verschil in het effect van behandeling met 5-ASA of 5-ASA én UDCA op het totale aantal ACF in vergelijking tot de placebogroep.
- 2) Verschil in mRNA expressie in normaal darmslijmvlies voor en na behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

- 1) Verschil in het effect van behandeling met 5-ASA of 5-ASA én UDCA op ACF grootte en het percentage met dysplasie in vergelijking tot de placebogroep.
- 2) Verschil in mRNA expressie in dysplastische ACF en normaal darmslijmvlies van CU patiënten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met Colitis Ulcerosa (CU) hebben een verhoogd risico op het krijgen van colorectaalcarcinoom (CRC). Door endoscopische screening wordt de kans dat een maligniteit of voorstadia daarvan, zoals dysplasie, ontstaan niet verlaagd en een colectomie gaat vaak gepaard met medische complicaties en grote psychologische gevolgen. Het ontwikkelen van een veilige en effectieve chemopreventieve behandeling om het algehele risico op het ontwikkelen van een maligniteit en voorstadia daarvan in het colon te verminderen zou dus zeer waardevol zijn voor patiënten met CU.

Door middel van epidemiologische case-control studies zijn er aanwijzingen verkregen dat regelmatig gebruik van 5-acetyl salicylzuur de kans dat CRC ontstaat bij CU verlaagd. Verder is aangetoond in muizen dat ursodeoxycholic acid (UDCA) colitis-geassocieerde carcinogenese onderdrukt. Daarnaast laten twee retrospectieve studies zien dat patiënten met Primaire Scleroserende Cholangitis (PSC) en CU een significant lager risico hebben op het ontwikkelen

van CRC in vergelijking tot niet met UDCA behandelde patiënten. Een recente studie met patiënten met IBD en PSC relateert een gecombineerd gebruik van 5-ASA en UDCA aan een nog verdere afname van het risico op het ontwikkelen van colorectale dysplasie.

Aberrant crypt foci (ACF) worden beschouwd als de vroegste voorstadia van CRC die kunnen worden geïdentificeerd. Recente data tonen dat het aantal ACF in het rectum van patiënten met CU en dysplasie hoger is dan dat in patiënten met CU en geen dysplasie, en dat het nog hoger is in CU patiënten met CRC. Het gebruik van ACF als biologisch eindpunt in plaats van het aantal CRC gevallen, maakt een kortere studieduur mogelijk waarbij bovendien meetbare resultaten worden verkregen.

Studies die gebruik maakten van CRC cellen of diermodellen van inflammatie hebben mechanistisch inzicht gegeven in de chemopreventieve eigenschappen van 5-ASA en UDCA. Wij veronderstellen echter dat het identificeren van genen waarvan de activiteit wordt beïnvloed in darmslijmvlies van CU patiënten een beter inzicht zal geven in de mechanismen waarop deze middelen ingrijpen op het ontstaan van een maligniteit.

Doel van het onderzoek

- 1) Het chemopreventieve vermogen van 5-ASA en UDCA bij CU bepalen door het effect van behandeling met deze middelen op het aantal ACF, hun grootte en het percentage met dysplasie te bestuderen.
- 2) Mechanistisch inzicht verkrijgen in de chemopreventieve eigenschappen van 5-ASA en UDCA door middel van genoom-brede micro-array analyse van mRNA expressie in normaal darmslijmvlies van CU patiënten voor en na behandeling.
- 3) Het inzicht in de eerste stappen van de colorectale carcinogenese vergroten door genoom-brede micro-array analyse van mRNA expressie in dysplastische ACF en normaal darmslijmvlies van CU patiënten.

Onderzoeksopzet

In deze pilot-studie zullen de patienten door middel van randomisatie in 3 behandelgroepen worden verdeeld: placebo (n=15), 5-ASA (n=15) en 5-ASA + UDCA (n=15). De behandeling zal gedurende 12 maanden plaatsvinden in een dubbel-blinde opzet. Tijdens colonoscopie bij aanvang van de studie en na 12 maanden behandeling zal het aantal, de grootte en de endoscopische eigenschappen van ACF in het rectum en sigmoid worden bepaald middels "high-magnification chromoendoscopy". Tijdens colonoscopie bij aanvang van de studie, bij een sigmoïdoscopie na 6 weken en een colonoscopie na 12 maanden behandeling zullen in het rectum bipten genomen worden van normale mucosa. Tijdens colonoscopie na 12 maanden behandeling zullen bipten genomen worden van ACF, indien aanwezig. Voor bepaling van het mRNA expressie patroon van dysplastische ACF, zullen de afwijkende crypten geïsoleerd worden uit het omliggende normale slijmvlies en stroma door middel van *laser capture microdissection* (LCM). Genoom-brede mRNA expressie zal worden gemeten met

behulp van Affymetrix GeneChips. Van een deel van de genen, die volgens microarray analyse verschillen in mRNA expressie als gevolg van de behandeling en/of neoplastische transformatie, zal worden nagegaan of dit wordt bevestigd met real-time RT-PCR.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er zijn drie onderzoeksgroepen: 1) Deze groep krijgt 5-ASA 4g (4 sachets van 1000mg) per dag en UDCA tabletten van 500mg in een dosis van 20-30mg/kg per dag. 2) Deze groep krijgt 5-ASA 4g (4 sachets van 1000mg) per dag en een placebo van UDCA tabletten van 500mg in een dosis van 20-30 mg/kg per dag 3) Deze groep krijgt van beide middelen een placebo

Inschatting van belasting en risico

De weinig voorkomende en reversibele vermindering van de nierfunctie door het gebruik van 5-ASA zal regelmatig worden gecontroleerd. Hiertoe zal vijf maal bloed worden afgenomen; één maal ter controle van de inclusie-criteria en vier maal tijdens het gebruik van de medicatie.

De proefpersonen zullen vier keer een aantal vragen beantwoorden tav hun welbevinden.

Patienten dienen in verband met deze studie zes maal extra naar het ziekenhuis te komen; 1 maal voor screening en informed consent, 2 keer voor een endoscopisch onderzoek, 1 keer alleen voor bloedonderzoek en 2 keer om inname van studiemedicatie te controleren en studiemedicatie te ontvangen.

Een colonoscopie en simoïdoscopie zijn over het algemeen veilige onderzoeken. De weinig voorkomende complicaties nemen niet toe door het tellen van ACF of het nemen van bipten.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht
Nederland

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100

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)

Clinical activity index * 4
Lang bestaande (meer dan 8 jaar), uitgebreide colitis in remissie
Leeftijd 18-65 jaar
Gebruik van 6-mercaptopurine of azathioprine om in remissie te blijven
Vrouwen: goede anti-conceptie
Getekend informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Dysplasie of colorectaal kanker voor inclusie in de studie
- Lever-ziekte (Primaire Scleroserende Cholangitis, chronische hepatitis B/C infectie
- Colectomie
- Positieve familieanamnese voor colorectal cancer
- Symptomatisch galsteenlijden
- Cholecystitis
- Stollingsstoornis of gebruik van anti-coagulantia, waardoor geen bipten genomen kunnen worden
- Verminderde nierfunctie/chronisch nierfalen
- Diabetes mellitus (hoger risico op nierproblemen)
- Hypertensie (hoger risico op nierproblemen)
- Allergy voor 5 -ASA of UDCA

- Gastrisch of duodenaal ulcus
- Astma
- Alleen voor vrouwen: zwangerschap, lactatie of in de vruchtbare periode zonder adequate contraceptie
- Galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficientie of glucose-galactose malabsorptie
- Behandeling met zuurremmende middelen met hydroxide, lipideverlagende middelen, hoog-gedoseerde calcium supplementen (* 1200 mg/dag), of een ander medicament dat de enterohepatische kringloop beïnvloedt.
- Behandeling met methotrexaat, rifampicine, lactulose of glucocorticosteroïden
- Weigering om op de hoogte te worden gesteld van relevante toevalsbevindingen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	45
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Salofalk Granu-stix
Generieke naam:	mesalazine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ursofalk

Generieke naam: ursodeoxycholzuur

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-08-2008

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Afgewezen

Datum: 11-11-2008

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2008-003020-40-NL
CCMO	NL23365.041.08