

Preventie van progressie van duodenale adenomen tot kanker in patienten met familiale adenomateuze polyposis (FAP).

Gepubliceerd: 21-11-2008 Laatst bijgewerkt: 06-05-2024

Doel van dit projekt is tweeledig: 1) te proberen te komen tot een effectieve medicamenteuze behandeling ter preventie van duodenum carcinomen bij patiënten met FAP en 2) te proberen de factoren in het duodenum slijmvlies en/of in de galvloeistof,...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Benigne neoplasmata maag darmstelsel
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON32335

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Duodenum adenomen en kanker in patienten met FAP.

Aandoening

- Benigne neoplasmata maag darmstelsel

Synoniemen aandoening

Adenomateuze polyposis coli; erfelijke darmpoliepen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: KWF Kankerbestrijding projekt KUN 2008-4198

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Celecoxib, Duodenum, Familiaire adenomateuze polyposis, Ursodeoxycholzuur

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Interventie studie: aantal en grootte van de duodenum adenomen.
2. Observationele studie: primaire doel is om eventuele verschillen in duodenale mucosale cel proliferatie en apoptose waarden op twee verschillende plaatsen, bij FAP patienten en controle patienten te meten.

Secundaire uitkomstmaten

1. Interventie studie: de mucosale cell proliferatie- en apoptose waarden in het normale duodenum slijmvlies op twee verschillende plaatsen in het duodenum (papillaire en distale duodenum). Bovendien zullen in de duodenum bipten (zowel voor als na de interventie) de COX-2, glutathion S-transferase en UDP-glucuronosyltransferase niveau's worden gemeten.
2. Observationele studie: in duodenum mucosa; het aantonen van eventuele verschillen in mucosale biotransformatie enzymen en expressie van COX-2 in duodenale gal; het aantonen van eventuele verschillen in cytotoxiciteit en genotoxiciteit in de gal van patienten met FAP en controles.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Familiaire adenomateuze polyposis (FAP) is een erfelijke aandoening gekenmerkt door multiple adenomen (poliepen) in het maagdarm kanaal, vooral in de dikke darm. FAP is sterk gerelateerd aan afwijkingen in het APC gen; die komen echter ook voor bij patiënten met sporadische (niet erfelijke) dikke darm kanker. Onbehandeld leidt FAP vrijwel zeker tot dikke darm kanker op jonge leeftijd. Een profylactische colectomie met ileorectale anastomose of ileoanale pouch is de meest voorkomende behandeling, echter het risico op het ontstaan van een carcinoom in het rectum, de pouch of het duodenum blijft bestaan. Op dit moment overlijden de meeste patiënten met FAP aan de progressie van duodenum adenomen tot carcinoom; een profylactische duodenum resectie is een gecompliceerde operatie met aanzienlijke mortaliteit en morbiditeit. Een andere behandeling is dringend gewenst en de laatste jaren is er vooruitgang geboekt in de medicamenteuze behandeling van adenomen d.m.v. cyclooxygenase-2 (COX-2) remmers.

In het duodenum ontstaan de adenomen vooral rondom de papil van Vater, de afvoerbuis van gal en pancreassap. Dit suggereert dat deze vloeistof(fen) een stimulerende invloed heeft op het ontstaan van duodenum adenomen, of dat het duodenum slijmvlies bij patiënten met FAP slechter beschermd is tegen de invloed van de agressieve galvloeistof (of een combinatie van beide factoren).

Doel van het onderzoek

Doel van dit project is tweeledig: 1) te proberen te komen tot een effectieve medicamenteuze behandeling ter preventie van duodenum carcinomen bij patiënten met FAP en 2) te proberen de factoren in het duodenum slijmvlies en/of in de galvloeistof, die mogelijk een stimulerende werking hebben op de groei van duodenum adenomen, te karakteriseren.

Relevantie: Een beter inzicht in factoren die bijdragen aan het ontstaan van duodenum adenomen kan leiden tot de ontwikkeling van medicamenten, die de adenoom vorming kunnen remmen of zelfs terugdringen. Dit zal in de toekomst zeker kunnen leiden tot een betere behandeling van patiënten met FAP en zal misschien ook kunnen bijdragen aan meer inzicht in het ontstaan en evt. chemopreventie van niet erfelijke vormen van darm kanker.

Onderzoeksopzet

De studie bestaat uit 2 onderdelen

1. Een interventie studie. De veelbelovende medicamenten *Celecoxib* (COX-2 remmer) en het synthetische galzout *Urso deoxycholzuur* zullen in een interventiestudie bij 80 patiënten met FAP worden getest. Hierbij zal vooral gekeken worden naar het effect van deze medicamenten op het terugdringen van de adenoom groei in het duodenum en op histochemische en biochemische parameters zoals metaplasie, cytotoxiciteit van galvloeistof en celgroei, geprogrammeerde

celdood, niveau's van COX-2 en ontgiftingsenzymen in de duodenum mucosa.

2. Een observationele studie. Bij een aantal patiënten met FAP (40) uit de interventiestudie en evenveel niet-FAP controle personen zal eenmalig duodenale galvloeistof worden onderzocht met betrekking tot verschillen in samenstelling, die van invloed kunnen zijn op de groei van adenomen. Ook zal er bij de patiënten met FAP en de controle personen duodenum weefsel worden afgenomen om te onderzoeken of hierin verschillen voorkomen in celdeling, geprogrammeerde celdood en de niveau's van COX-2 en ontgiftingsenzymen.

De 40 patiënten met FAP die in dit observationele deel van de studie zullen worden betrokken, worden gerecruteerd uit de 80 patiënten met FAP die deelnemen aan de interventie studie (deel 1).

De 40 niet-FAP controle personen (patiënten met dyspepsie zonder afwijkingen) zullen 1x een duodenoscopie ondergaan met bipten en galafname zoals boven beschreven.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De chemopreventie studie is een gerandomizeerde dubbel-blinde placebo gecontroleerde trial met twee armen; elke arm bevat tenminste 40 patiënten met FAP. De studie opzet is weergegeven in Figuur 1. Een duodenoscopie zal worden uitgevoerd met een Olympus TJF-160 endoscoop, waarbij aantal en grootte van de duodenale adenomen zal worden vastgelegd, via het maken van video-opnames en foto's. De endoscopist weet niet welke behandeling de patient precies krijgt. Bij deze endoscopie zullen 6 bipten van normaal uitzijnde mucosa rond de papil, zowel als 6 bipten van het distale duodenum worden genomen. Door kleuring met indigo-karmijn kan de normale mucosa van het adenomateuze weefsel onderscheiden worden. Bovendien zal gal worden verzameld na het geven van een CCK bolus. De patiënten worden gerandomiseerd in twee groepen: Groep I krijgt celecoxib, 400 mg 2x per dag en placebo (zie schema Figuur 1). Groep II krijgt celecoxib 400 mg 2x per dag en Ursodeoxycholzuur (25mg/kg lichaamsgewicht) dubbelblind. Na zes maanden zal een tweede endoscopie met afname van gal en bipten worden uitgevoerd (Figuur 1). Hierbij zal wederom aantal en grootte van de duodenale adenomen zal worden vastgelegd (primair eindpunt; zie beneden). Figuur 1. Schema van de chemopreventie studie. Maand 1 2 3 4 5 6
Duodenum bipten x x Duodenale gal x x Groep I Celecoxib + placebo x x x x x x Groep II Celecoxib + ursodeoxychol zuur x x x x x x

Inschatting van belasting en risico

Alle patiënten zullen door een MDI-arts lege artis mondeling en schriftelijk worden geïnformeerd over de belasting en mogelijke complicaties van de duodenoscopie, zoals dat protocollair altijd geschiedt bij deze ingrepen. Bovendien zullen alle patiënten worden geïnformeerd over de mogelijke bijwerkingen van de CCK injectie om de galblaas te doen samentrekken. De scopieën zullen altijd worden uitgevoerd door ervaren MDL-artsen.

- * De FAP patienten in de interventiestudie worden ter controle van de groei van hun duodenum adenomen regulier al gescopieerd.
- * Er zal van alle deelnemende patienten een informed consent formulier worden ingevuld.

Risico's

- Minimaal risico van darmperforatie en bloeding tgv. afnemen van bipten (< 0.1%).
- Minimaal risico van pancreatitis tgv. toediening CCK-8 (<1%).

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
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)

- Patienten met FAP met duodenum adenomen met Spigelman stadium II en III, waarvoor een duodenoscopie is geïndiceerd (n=80).
- Patienten met dyspeptische klachten waardoor een duodenoscopie is geïndiceerd maar waarbij geen afwijkingen worden gevonden (n=40).
- Leeftijd 18 -70 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patienten met een geschiedenis van een cardiovasculair accident, galstenen, maag- of duodenum ulcera, een allergische reactie op NSAIDs of UDCA, of een verstoorde nier (creatinineklaring < 50 ml/min) of lever functie (serum albumine < 25 g/l of Child-Pugh-score ≥ 10) zullen worden uitgesloten. Bovendien zullen patienten met een cardiovasculair risico (NYHA klasse II-IV) ook worden uitgesloten. Er mogen geen NSAIDs of UDCA zijn ingenomen voorafgaande aan de inclusie.
- Leeftijd beneden de 18 jaar of boven 70 jaar of wilsonbekwaam

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-02-2009
Aantal proefpersonen:	120

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Celebrex
Generieke naam:	Celecoxib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ursochol
Generieke naam:	Ursodeoxycholzuur
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2008-003696-43-NL

NL23569.091.08