

Dipeptide Alanyl Glutamine en postoperatieve insuline resistentie in colon carcinoom patienten

Gepubliceerd: 18-03-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Het onderzoek probeert aan te tonen dat glutamine toediening, parenteraal of enteraal, aan patiënten met een coloncarcinoom de postoperatieve insuline resistentie kan voorkomen.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON35623

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AIRCO-studie

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Maagdarmsel therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

Insuline resistentie, tijdelijke suikerziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Centrum Alkmaar

Overige ondersteuning: Fresenius Medical Care, Het Foreest instituut van het Medisch Centrum Alkmaar; Fresenius Kabi Nederland

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chirurgie, colon carcinoom, Dipeptide Alanyl glutamine, Insuline resistentie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Insuline resistentie

Secundaire uitkomstmaten

Het effect van het dipeptide alanyl-glutamine op intracellulaire signalling in spier weefsel

Het effect van het dipeptide alanyl-glutamine op glutathione concentratie in spier weefsel

Het effect van het dipeptide alanyl-glutamine op aminozuur concentration in spier weefsel

Het effect van het dipeptide alanyl-glutamine op de inflammatoire respons in het bloed

Het effect van het dipeptide alanyl-glutamine op antioxidant/oxidant parameters in het bloed

Het effect van het dipeptide alanyl-glutamine op de inflammatoire respons in lever weefsel

Het effect van het dipeptide alanyl-glutamine op de inflammatoire respons in vet weefsel

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De probleemstelling voor het huidige onderzoek is tweeledig. Ten eerste; Patiënten met een coloncarcinoom zijn oudere fragiele patiënten die een middelgrote tot grote operatie moeten ondergaan. In vergelijking met de jongere patiënt heeft de oudere patiënt een verminderde cellulaire afweer, slechtere antioxidante status en is ongevoeliger voor de werking van insuline. Deze karakteristieken zorgen voor een toegenomen risico op postoperatieve complicaties. Recent is aangetoond dat vooral de verminderde gevoeligheid voor insuline belangrijk is bij het optreden van complicaties. Interventies gericht op het verbeteren van het effect van insuline hebben bij intensive care patiënten zelfs tot een significante daling van de mortaliteit geleid. De insuline resistentie die optreedt na colonchirurgie is ongewenst omdat het de anabole herstelreactie vertraagd. Het voorkomen van deze respons zou het herstel gunstig kunnen beïnvloeden. Ten tweede; Glutamine is een conditioneel essentieel aminozuur dat tijdens normaal metabolisme in voldoende hoeveelheid kan worden gemaakt in het lichaam om de behoefte te dekken. Tijdens perioden van postoperatieve ontsteking en katabolie wordt glutamine snel verbruikt terwijl de productie hierbij achter blijft zodat een tekort ontstaat. Omdat glutamine belangrijk is voor een anabole stofwisseling en een antioxidante en anti-inflammatoire werking heeft, belemmert een tekort het herstel na een operatie. In deze situaties wordt de aanwezigheid van glutamine in het lichaam afhankelijk van toediening van glutamine. Glutamine wordt echter niet toegediend in deze situaties. De inflammatoire respons zoals bij colonchirurgie leidt tot de vorming van een aantal mediators die belangrijk zijn in de genese van insuline resistentie. Omdat glutamine deze respons kan verminderen zou het de insuline resistentie kunnen voorkomen. Recente studies bij trauma patiënten en intensive care patiënten tonen dat glutamine inderdaad de gevoeligheid voor insuline bij deze patiënten vergroot. De probleemstelling bestaat enerzijds uit een groep patiënten die zeer gevoelig is voor postoperatieve insuline resistentie en het ontwikkelen van complicaties in een situatie waarin anderzijds een tekort is aan glutamine waarvan is aangetoond dat het de gevoeligheid voor insuline bij bepaalde patiënten kan verhogen.

Doel van het onderzoek

Het onderzoek probeert aan te tonen dat glutamine toediening, parenteraal of enteraal, aan patiënten met een coloncarcinoom de postoperatieve insuline resistentie kan voorkomen.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek is een dubbel geblindeerde, gerandomiseerde studie naar de effecten van glutamine op het optreden van postoperatieve insuline resistentie bij patiënten met een coloncarcinoom.

Patiënten met een coloncarcinoom, die een open colonresectie met aanleggen van een primaire anastomose ondergaan, worden gerandomiseerd in een groep die 0.5 gr/kg lichaamsgewicht glutamine intraveneus toegediend krijgt of in een groep

die 0.5 gr/kg lichaamsgewicht glutamine enteraal toegediend krijgt of in een groep die een placebo krijgt.

De toediening van glutamine zal in de vorm van het dipeptide alanyl-glutamine (Dipeptiven Fresenius Kabi) worden toegediend als continu startend via een infuus of maagsonde 24 uur voorafgaande aan de operatie tot 24 uur na de operatie. Twee dagen voorafgaande aan de operatie en op de eerste postoperatieve dag zal een hyperinsulinemische, euglycemische glucose clamp worden verricht om de aan de operatie gerelateerde insuline resistentie te meten. Tevens zullen bloedmonsters worden afgenomen om de inflammatoire (NF Kappa B in leukocyten, CRP en interleukine 6) en oxidatieve respons (F2-Isoprostane en glutathion) te meten.

In iedere groep zullen 10 patiënten worden geïncludeerd, hetgeen voldoende is om de hypothese te testen, gezien de uiterst gevoelige clamp techniek.

Patiënten die medicatie gebruiken die interverniëren met een normale insuline gevoeligheid zoals corticosteroiden, bètablokkers, en patiënten met diabetes mellitus, een BMI boven de 30 kg/m² of een verhoogde APTT/PTT, zullen worden geëxcludeerd.

In 2010 zal een amendement worden ingediend bij de METC Noord Holland met als doel om in april 2010 te kunnen starten. De benodigdheden om een hyperinsulinemische euglycemische clamp te verrichten zijn voorhanden en zal plaatsvinden in de metabole kamer. Jaarlijks worden ongeveer 90 patiënten voor een coloncarcinoom geopereerd. De verwachting is dan ook dat binnen een jaar de inclusie zal zijn afgerond.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten met een coloncarcinoom, die een open colonresectie met aanleggen van een primaire anastomose ondergaan, worden gerandomiseerd in een groep die 0.5 gr/kg lichaamsgewicht glutamine intraveneus krijgen toegediend of in een groep die 0.5 gr/kg lichaamsgewicht glutamine enteraal toegediend krijgt of in een groep die een placebo krijgt. De toediening van glutamine zal in de vorm van het dipeptide alanyl-glutamine (Dipeptiven Fresenius Kabi) worden toegediend als continu startend via een infuus of maagsonde 24 uur voorafgaande aan de operatie tot 24 uur na de operatie. Vier tot acht dagen voorafgaand aan de operatie en op de eerste postoperatieve dag zal een hyperinsulinemische, euglycemische glucose clamp worden verricht om de aan de operatie gerelateerde insuline resistentie te meten. Tijdens deze clamp dagen zal er per keer 2 maal een spierbiopt worden afgenomen. Tevens zullen bloedmonsters worden afgenomen om de inflammatoire (NF Kappa B in leukocyten, CRP en interleukine 6) en oxidatieve respons (F2-Isoprostane en glutathion) te meten. Tijdens de operatie zal door de chirurg lever- en vetbiopten afgenomen worden.

Inschatting van belasting en risico

Risico's: Wondinfectie, haematoom/bloeding door het biopt.

Belasting: 2 maal 7 uur voor de clamp methode

Contactpersonen

Publiek

Medisch Centrum Alkmaar

Wilhelminalaan 12
1815 JD Alkmaar
NL

Wetenschappelijk

Medisch Centrum Alkmaar

Wilhelminalaan 12
1815 JD Alkmaar
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)

Leeftijd tussen 18 en 75 jaar
Colon carcinoom patiënten
Gepland voor electieve open abdominale chirurgie
Wilsbekwaam

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patienten die participeren in een ander klinisch onderzoek

Orale inname niet mogelijk

Grote malabsorptie stoornis in de darm

Patienten met diabetes mellitus

Gebruik van bepaalde geneesmiddelen: schildklier medicatie, corticosteroiden, diuretica

BMI boven de 30 kg/m²

Verhoogd bloedingsneiging of verhoogd PTT en/of APTT

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	24-12-2010
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	dipeptiven
Generieke naam:	alanylglutamine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-03-2009

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Noord-Holland (Alkmaar)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-04-2010

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Noord-Holland (Alkmaar)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-10-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Noord-Holland (Alkmaar)

Afgewezen

Datum: 23-03-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Noord-Holland (Alkmaar)

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	EUCTR2008-007748-33-NL
CCMO	NL25981.094.08