

Het effect van 5-ASA en UDCA ter voorkoming van dikke darm kanker bij Colitis Ulcerosa: Een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd (voor)onderzoek.

Gepubliceerd: 18-03-2009 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, vergeleken met placebobehandeling. 2) Inzicht...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmstelselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36920

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CRC chemopreventie bij CU

Aandoening

- Maagdarmstelselontstekingsaandoeningen
- Maagdarmstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Colitis Ulcerosa, Ontstekingsziekte van de 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) De chemopreventieve eigenschappen van 5-ASA en UDCA bij patiënten met CU bestuderen door het effect van de behandeling op het aantal ACF te evalueren, vergeleken met placebobehandeling.

2) Inzicht vergaren in het mechanisme van de chemopreventieve werking van 5-ASA en UDCA door middel van genoom-brede mRNA expressie analyse van normale colon mucosa van CU patiënten voor en na behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

1) De chemopreventieve eigenschappen van 5-ASA en UDCA bij patiënten met CU bestuderen door het effect van de behandeling op de grootte en de mate van dysplasie van de ACF te evalueren, vergeleken met placebobehandeling.

2) Het begrip van de eerste ontwikkelingen van de colorectale carcinogenese vergroten door middel van genoom-brede mRNA expressie analyse van dysplastische ACF en normale colon mucosa van UC patiënten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met Colitis Ulcerosa 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 in het colon te verminderen is dus zeer waardevol voor patiënten met CU.

Door middel van epidemiologische case-control studies zijn er aanwijzingen verkregen dat regelmatig gebruik van 5-acetylsalicylzuur (5-ASA) de kans op CRC bij CU verlaagd. Verder is aangetoond in muizen dat 5-ASA en 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 maken 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, vergeleken met placebobehandeling.
- 2) Inzicht verkrijgen in het mechanisme van 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 patiënten door middel van randomisatie in 3 behandelgroepen worden verdeeld: placebo (n=15), 5-ASA (n=15) of 5-ASA én 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 sigmoïd worden bepaald middels "high magnification chromoendoscopy". Tijdens deze scopieën zullen in het rectum bipten genomen worden van normale mucosa. Tijdens de colonoscopie na 12 maanden behandeling zullen ook bipten genomen worden van ACF, indien aanwezig. Voor bepaling van mRNA expressie patroon van dysplastische ACF, zullen de afwijkende crypten geïsoleerd uit het omliggende normale slijmvlies en stroma door middel van "laser capture microdissection" (LCM). Genoom-brede mRNA expressie zal worden gemeten met behulp van Affymetric GeneChips. Van een deel van de genen, die volgens microarray analyse verschillen in mRNA expressie als gevolg van behandeling en/of neoplastische transformatie, zal worden nagegaan of dit wordt bevestigd met real-time-PCR.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er zijn drie onderzoeksgroepen: 1) Deze groep krijgt 5-ASA: 4 g per dag (4 sachets van 1000mg granu-stix) én UDCA 20-25 mg/kg/dag (500mg tabletten) 2) Deze groep krijgt 5-ASA: 4 g per dag (4 sachets van 1000mg granu-stix) en een placebo van UDCA 20-25 mg/kg/dag (500mg tabletten) 3) Deze groep krijgt een placebo van 5-ASA: 4 g per dag (4 sachets van 1000mg granu-stix) én een placebo van UDCA 20-25 mg/kg/dag (500mg tabletten)

Inschatting van belasting en risico

In verband met de weinig voorkomende en reversibele vermindering van de nierfunctie en de mogelijkheid tot het ontstaan van leverfunctiestoornissen door het gebruik van 5-ASA zal de nier- en leverfunctie regelmatig worden gecontroleerd. Hiertoe zal 6 maal bloed worden afgenomen.

De proefpersonen zullen tijdens de studiekeerperiode vier maal op de polikliniek gezien worden en tijdens deze gesprekken zal er naar eventuele bijwerkingen worden gevraagd.

Patiënten dienen in verband met deze studie zes maal extra naar het ziekenhuis moeten komen: 1 maal voor screening en informed consent, 1 keer voor extra endoscopisch onderzoek en 4 maal in verband met extra poli controle.

Een colonoscopie is over het algemeen een veilig onderzoek. Het risico op de weinig voorkomende complicaties neemt niet toe door het tellen van de ACF of het nemen van bipten.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Postbus 85500
3508GA Utrecht
Nederland

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Postbus 85500
3508GA Utrecht
Nederland

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 of linkszijdige* colitis ulcerosa

Leeftijd 18-65 jaar

Gebruik van 6-mercaptopurine of azathioprine on in remissie te blijven

Vrouwen: gebruik van adequate anti-conceptie

Getekend informed consent

* toegevoegd naar aanleiding van de nieuwe richtlijnen voor CRC screening in CU patienten (Cairns et al., Gut 2010;59:666-89) en bevindingen betreffende het verband tussen ontsteking en neoplastische veranderingen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Dysplasie of colorectaal kanker voor inclusie in de studie
- Leverziekte (Primary Sclerosing Cholangitis (PSC), chronisch hepatitis B of C)
- Colectomie in de voorgeschiedenis
- Positieve familie-anamnese voor colorectaal kanker
- Symptomatisch galsteenlijden
- Cholecystitis
- Stollingstoornis of gebruik van anti-coagulantia die niet tijdelijk gestaakt kunnen worden, waardoor geen bipten genomen kunnen worden
- Chronisch nierfalen/ verminderde nierfunctie
- Diabetes mellitus (Verhoogd risico op nierproblemen)
- Hypertensie (Verhoogd risico op nierproblemen)
- Allergie voor 5-ASA of UDCA
- Gastrisch of duodenaal ulcus
- Astma
- Alleen voor vrouwen: Zwangerschap, lactatie of in de vruchbare leeftijd zonder adequate contraceptie
- Galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficientie of glucose-galactose malabsorptie
- Behandeling met antacida met hydroxide, lipideverlagende middelen, hooggedoseerde calcium supplementen (≥ 1200 mg/dag), of een ander medicament dat de enterohepatische kringloop beïnvloedt
- Behandeling met methotrexaat, riphampicine, lactulose of glucocorticosteroiden
- Weigering om geïnformeerd te worden over onverwachte bevindingen

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-02-2010
Aantal proefpersonen:	45
Type:	Werkelijke 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
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2010
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-02-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO Datum:	14-03-2011
Soort:	Amendement
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	EUCTR2009-010921-38-NL
CCMO	NL27155.041.09