

Mesalazine voor colorectale kanker preventie programma bij Lynch syndroom

Gepubliceerd: 31-05-2017 Laatst bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doel:* Onderzoeken of 5-ASA het voorkomen van goedaardige of kwaadaardige colorectale neoplasie reduceert in vergelijking met placebo bij patiënten met LS, gedetecteerd door colonoscopie tot aan het einde van de studie
Secundaire doel: * Om...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44695

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MesaCAPP study

Aandoening

- Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
- Maagdarmsstelselaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

erfelijke dikke darmkanker, Lynch syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medical University of Vienna

Overige ondersteuning: KWF

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: colorectale kanker, fase 2, Lynch syndroom, mesalamine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het voorkomen van neoplasma wordt beschreven door absolute frequenties en percentages samen met 95% betrouwbaarheidsintervallen. Een logistische regressie wordt gebruikt om de verschillen tussen actieve behandeling en placebo op het voorkomen van neoplasma, gecorrigeerd voor land en geschiedenis van kanker voor randomisatie. Effecten van de behandeling worden beoordeeld door odds-ratio's en de bijbehorende 95% betrouwbaarheidsintervallen.

Secundaire uitkomstmaten

Het aantal tumoren per patiënt zal worden getest tussen groepen met een analyse van de variantie, aanpassing voor het land en de geschiedenis van kanker voor randomisatie. Bij niet-normaal verdeelde residuen zal een geschikte transformatie een normaalverdeling bewerkstelligen of een Poisson regressiemodel wordt beschouwd, welke dan ook een beter passend model bereikt.

De progressie van de tumor in de 4 voorgeschreven fasen zal worden getest tussen groepen met een chi-kwadraat trend test gestratificeerd voor het land en de geschiedenis van kanker voor randomisatie. Bovendien zal ordinale logistische regressie worden toegepast in analoog met de analyse van het primaire eindpunt. Dezelfde methoden worden gebruikt om de verschillen tussen de lage en hoge doses 5-ASA op het voorkomen van neoplasma, het aantal neoplasma en tumorprogressie te bepalen. Daarnaast zullen interacties van de CRC geschiedenis, geslacht en leeftijd patiënten (<45 jaar en *45 jaar) met de

behandeling worden geanalyseerd door met inbegrip van interacties van deze variabelen met de behandeling van de bijbehorende regressies modellen gecorrigeerd voor het land.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Colorectale kanker (CRC) is de tweede belangrijke oorzaak van overlijden door kanker voor zowel vrouwen als mannen. Individuen met Lynch syndroom (LS) leven onder constante bedreiging om kanker te ontwikkelen gedurende de volwassenheid. LS individuen worden gedefinieerd als dragers van een mismatch repair (MMR) genmutatie in MLH1, MSH2, MSH6, or PMS2, en hebben 50%-80% lifetime risico voor het ontwikkelen van CRC (colorectale kanker). De prevalentie van LS bij patiënten met colorectale en endometrium kanker is ongeveer 1-4% [1,2]. Extrapolatie naar de gehele bevolking geeft een schatting van de incidentie van LS van 1:2000 en 1:660. Er zijn zelfs hogere schattingen van de incidentie van de populatie van ongeveer 1 op 370 [3]. Chemopreventie is een goed alternatief voor LS familieleden.

Kankerpreventie van LS is in het verleden onderzocht. De CaPP2 studie heeft het effect van 600 mg aspirine in een grote multinationale cohort onderzocht en liet geen voordeel voor de primaire uitkomst zien. Een tweede post-hoc analyse liet een statistisch significant effect zien, als een vertraagd respons [15], en laat het probleem nog steeds onbeantwoord [16]. Omdat 600 mg aspirine moeilijk voor een langere periode te verdragen is en het chemopreventieve effect net zo hoog kan zijn als bij een lagere dosering, zijn de auteurs van de CaPP2 begonnen met een follow-up studie om een lagere dosis aspirine te vergelijken met 600 mg (CaPP3; communicatie John Burn). Maar deze lagere dosis wordt ook geassocieerd met gastrointestinale zweren en bloedingen en daardoor kan het moeilijk zijn om jongeren te overtuigen dit geneesmiddel voor de rest van hun leven te gebruiken.

De ontwikkeling van kanker bij individuen met LS ontstaat door een mutatiemechanisme genaamd microsateliet instabiliteit (MSI). Een manier om in te grijpen met de ontwikkeling van kanker bij individuen met LS is het verbeteren van de "replication fidelity" waardoor de snelheid van MSI wordt gereduceerd. In vitro, mesalamine (5-ASA), een goed verdraagbaar medicijn dat meer dan 30 jaar is gebruikt bij patiënten met colitis ulcerosa, reduceert MSI door het verbeteren van de "replication fidelity"[5]. 5-ASA activeert een replicatie checkpoint, hierbij is er meer tijd voor cellen om de S-fase te passeren, dit leidt tot minder replicatie fouten [6]. Dit effect van 5-ASA is

specifiek voor de positie van de aminogroep [7], 3-ASA of 4-ASA heeft niet een dergelijk effect en toepasbaar voor verschillende herhaalde sequenties zoals mono- (inclusief TGFBR2 en ACVR2), di- en tetranucleotide herhalingen [8]. In Msh2 loxP / loxP VILLIN-Cre muizen [9], die het best vergelijkbaar lijken bij LS van de darmen, vermindert 5-ASA de incidentie tumoren, verscheidenheid en het aantal mutaties in vijf geselecteerde microsatelliet herhalingen in het normale mucosa [10]. Dergelijke chemopreventieve effect werd niet waargenomen bij aspirine [11], die geen effect heeft op MSI [5].

5-ASA heeft minimale toxiciteit als het aan de dikke darm wordt geleverd door middel van slow release formule en directe inactivering (N-geacetyleerd) binnen het mucosa van de dikke darm. Het medicijn is niet systemisch actief. Daardoor zou het voldoen aan alle voorwaarden voor een onderzoeksmedicatie voor CRC preventie bij individuen met LS. Bovendien ondersteunen epidemiologische gegevens zijn chemopreventieve eigenschappen bij de mens door reductie van het risico op colorectale CRC bij patiënten met colitis ulcerosa [12]. Daar en tegen, het is tot nu toe onduidelijk of dergelijk effect wordt veroorzaakt door anti-inflammatoire of diverse anti-neoplastische eigenschappen [13].

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

- * Onderzoeken of 5-ASA het voorkomen van goedaardige of kwaadaardige colorectale neoplasie reduceert in vergelijking met placebo bij patiënten met LS, gedetecteerd door colonoscopie tot aan het einde van de studie

Secundaire doel:

- * Om te testen of 5-ASA het aantal gezwellen (tumormassa) en tumorprogressie reduceert in vergelijking met placebo bij patiënten met LS aan het einde van de studie. Geavanceerde adenomen worden gedefinieerd door een diameter van meer dan 1 cm villos of tubulovilleuze histologie of hooggradige dysplasie.
- * Om te onderzoeken of de verschillen tussen 5-ASA effecten en placebo effecten op het voorkomen van colonaire neoplasie, tumormassa of tumorprogressie afhankelijk is van de geschiedenis van colorectale kanker, geslacht en patiëntenleeftijd (LS patiënten jonger dan 45 jaar of 45 jaar en ouder).
- * Om verschillen te onderzoeken tussen lage en hoge dosis 5-ASA met betrekking tot het optreden van colorectale neoplasie, tumormassa en tumorgroei.

Onderzoeksopzet

Het betreft een multicentrische, multinationale, gerandomiseerde, 3-armen, dubbelblinde, fase II klinische studie met 2400mg 5-ASA, 1200mg 5-ASA of placebo bij patiënten met LS gedurende twee jaar.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Screeningsbezoek: laboratoriumonderzoek (hematologie, klinische chemie, creatinine,

amylase en lipase), zwangerschapstest, colonoscopie (colonoscopie is standaardonderzoek), serum en ontlasting. Afname totale hoeveelheid bloed is 16 ml. Randomisatie/controle bezoek: creatinine, amylase en lipase. Afname totale hoeveelheid bloed is 6 ml. 1 jaar controle bezoek: creatinine, amylase en lipase, colonoscopie (colonoscopie alleen indien patient gewend is om jaarlijks colonoscopie te hebben). Afname totale hoeveelheid bloed is 6 ml. Einde of studie bezoek: laboratoriumonderzoek (hematologie, klinische chemie, creatinine, amylase en lipase), colonoscopie (colonoscopie is standaardonderzoek), serum en ontlasting. Afname totale hoeveelheid bloed is 16 ml.

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

Er worden geen gevolgen of beperkingen op de levensstijl van de patiënt verwacht. De patiënt dient eenmaal 2 tabletten per dag in de ochtend in te nemen en dit te noteren in zijn patiëntendagboek. Iedere 5-7 weken tussen 2 bezoeken in krijgt de patiënt een telefoontje van zijn behandelend arts of een verpleegkundige die betrokken is bij de studie. De patiënt dient elke 3 maanden het ziekenhuis te bezoeken. Het is belangrijk dat de patiënt naar de geplande bezoeken gaat en dat de geplande studieprocedures en testen worden uitgevoerd. Het is ook belangrijk dat de patiënt de studiemedicatie inneemt zoals voorgeschreven en dat de patiënt de studiemedicatie inname noteert in zijn patiëntendagboek. Alle studiemedicatie die over is en alle potjes (ook de lege potjes) dient de patiënt bij het eerste volgende bezoek in het ziekenhuis mee te nemen. Het is ook belangrijk dat de patiënt de behandelend arts of verpleegkundige die betrokken is bij de studie, informeert over alle andere medicijnen die hij voor en tijdens de studie heeft gebruikt. Omdat sommige medicijnen niet tijdens de studie zijn toegestaan dient de patiënt de geplande behandelingen eerst met zijn behandelend arts te bespreken voordat hij begint met het medicijn te gebruiken.

Risico

Mesalazine is zeer goed te verdragen. Zoals elke medicatie, kan de behandeling met Mesalazine mogelijke bijwerkingen of andere aandoeningen veroorzaken. Bekende bijwerkingen zijn zachte ontlasting, diarree, buikpijn, misselijkheid, winderigheid, en minder vaak komen hoofdpijn en huiduitslag of andere overgevoelighedsreacties voor. Bij het afnemen van bloed kan de kans bestaan op pijn, blauwe plekken en licht gevoel in het hoofd.

Contactpersonen

Publiek

Medical University of Vienna

Spitalgasse 23
Wenen 1090
AT

Wetenschappelijk

Medical University of Vienna

Spitalgasse 23
Wenen 1090
AT

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)

- * Bewezen tumor-vrije (met inbegrip van patienten bij welke de poliepen endoscopisch verwijderd zijn) dragers van een pathologische germline mutatie van de MMR genen met inbegrip van MLH1, MSH2 (met inbegrip van EpCAM) en MSH6.
- * Leeftijd van mannen of vrouwen > 30 jaar
- * Ondertekend schriftelijke toestemming voor de aanvang van de studie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Aanwezigheid van endoscopisch niet verwijdbare goedaardige neoplasie van de dikke darm (patient kan geïncludeerd worden indien het adenoom is verwijderd)
- * Dragere van de germline mutatie in PMS2
- * Patienten met als voorgeschiedenis stadium 3 en 4 CRC worden uitgesloten

- * Aanwezigheid van gemetastaseerde ziekte
- * Regelmatig gebruik van aspirine: dagelijks gebruik van *100mg tijdens meer dan 3 opeenvolgende maanden
- * Regelmatig gebruik van NSAIDs en COX-2 remmers: dagelijks gebruik tijdens meer dan 3 opeenvolgende maanden
- * Overgevoeligheid voor 5-ASA
- * Patiënten na een totale of subtotale colectomie
- * Colorectale chirurgie in de afgelopen 6 maanden
- * Onwil om deel te nemen of incompetent om toestemming te geven
- * Zwangerschap of borstvoeding
- * Deelname aan een andere geneesmiddelenstudie binnen 1 maand voor screening
- * Nierinsufficiëntie (GFR <30ml/min/1.73m²)
- * Ernstige leverziekte of leverfalen (verhoging van de leverenzymen meer dan 3xULN)
- * Huidige of in het verleden ernstige psychiatrische stoornis of alcohol/drugs misbruik die volgens de opinie van de onderzoeker mogelijk van invloed kunnen zijn op de veiligheid, effectiviteit en het naleven van het protocol
- * Andere ernstige acute of chronische medische of psychiatrische aandoening of afwijkingen in het laboratorium waardoor de patiënt een risico loopt om aan de studie deel te nemen of minder geschikt wordt geacht om aan de studieprocedures te voldoen, om de studiemedicatie in te nemen, en naar het oordeel van de onderzoeker, zouden de patiënt ongeschikt maken om aan de studie deel te nemen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	170
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-05-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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

EUCTR2013-003413-18-NL

NL51172.058.17