

Gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar de werkzaamheid, de veiligheid en de verdraagbaarheid van gastroresistente capsules (EPA-FFA), bij patiënten met familiale adenomateuze polyposis (FAP)

Gepubliceerd: 13-04-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doelstelling * Om de werkzaamheid van gastroresistente capsules (EPA-FFA) bij patiënten met FAP om het aantal polypectomieën te verminderen. Secundaire doelstellingen* De klinische ziekteprogressie evalueren.* Het veiligheids- en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmselselaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55587

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EPA-FFA in FAP

Aandoening

- Maagdarmselselaandoeningen, congenitaal
- Maagdarmselselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

erfelijke ontwikkeling van poliepen in de dikke darm, FAP

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: SLA Pharma

Overige ondersteuning: SLA Pharma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: FAP, gerandomiseerde, multicenter, Placebogecontroleerde

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt

* Totale aantal polypectomieën (poliepen >5 mm in de endeldarm) gedurende de 24 maanden durende onderzoeksperiode

Veiligheidseindpunten

: De veiligheidsananalyse wordt uitgevoerd voor alle gerandomiseerde patiënten die tenminste een dosering hebben genomen.

- Het aantal en deel van de patiënten met adverse events,
- Het aantal patiënten dat wordt opgenomen in een ziekenhuis.
- Evaluatie van de laboratorium resultaten.
- Evaluatie van de vitale parameters.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

* Wijziging in aantal poliepen na 24 maanden, geëvalueerd door geblindeerde beoordeling van videorecords.

* Verandering in score op het InSiGHT Polyposis Staging System (IPSS) na 24

maanden.

- * Aantal proefpersonen dat een chirurgische ingreep nodig heeft (zonder polypectomieën).
- * Totale aantal polypectomieën (poliepen >5 mm in de endeldarm) uitgevoerd na 6 maanden, 12 maanden, 18 maanden.
- * Wijziging in aantal poliepen na 6 maanden, 12 maanden, 18 maanden die door een geblindeerde beoordeling van videoverslagen wordt beoordeeld.
- * Verandering in score op het InSiGHT Polyposis Staging System (IPSS) na 6 maanden, 12 maanden, 18 maanden.
- * Tijd tot chirurgische ingreep (exclusief polypectomieën).
- * Verandering in score op de Spigelman-classificatie van duodenale polypaposis na 24 maanden.
- * Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) vragenlijst na 6, 12, 18 en 24 maanden.
- *

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Familiale adenomateuze polyposis (FAP) is een erfelijke aanleg voor diffuse colorectale adenomen en colorectaalcarcinoom, die voorkomt in bijna 100% van de niet-geresecteerde darmen, en wordt veroorzaakt door een kiemlijnmutatie in het APC-gen op de lange arm van chromosoom 5 [Kinzler et al. 1996]. Om de ontwikkeling van kanker te voorkomen, wordt aangeraden om patiënten met FAP een colectomie te laten ondergaan met ileo-anale of ileorectale anastomose (of colectomie en eindstoma) op een geschikt moment voordat de poliepen progresseren naar een maligniteit en vóór de leeftijd van 25 jaar. Patiënten

met het verzwakt FAP-fenotype, vaak geassocieerd met mutaties aan het 5'-uiteinde (na exon 4 en proximaal) [Spiro et al. 1993], hebben minder poliepen en kunnen vaak de colectomie uitstellen.

De moleculaire voorvallen die leiden tot het ontstaan van colorectaal carcinoom (CRC) uit poliepen worden gekenmerkt door een onevenwichtigheid van celproliferatie en apoptose (natuurlijke celdood) door wijzigingen in de genen die betrokken zijn bij intestinale mucosale homeostase. Verder is aangetoond dat er verschillen zijn in de celkinetiek van het darmslijmvlies van patiënten die poliepen ontwikkelen en degenen die deze niet ontwikkelen. Men gaat ervan uit dat patiënten met een predispositie voor darmadenomen een gegeneraliseerde verminderde apoptose en een verhoogde celproliferatie in de dikke darm hebben [Steinbach et al. 1946-1953].

Bij een colectomie wordt het grootste deel van de poliepen bij FAP-patiënten verwijderd, wat het risico op kanker aanzienlijk vermindert, terwijl het oorspronkelijke rectum in situ wordt behouden, waardoor een goed resultaat wordt bereikt en stomavorming vermeden. Een daaropvolgende proctectomie is geïndiceerd indien de poliepbelasting in het overblijvende rectum vaak hoog is, grote zeer dysplastische poliepen voorkomen of een duidelijke maligniteit zich ontwikkelt. Een proctocolectomie vermindert ook significant het risico op kanker met de verwijdering van de dikke darm en het rectum. Een reservoir kan worden gemaakt van het terminale ileum en aan de anus worden geanastomoseerd. Routinematige endoscopische surveillance is ook vereist op momenten die afhankelijk zijn van de ernst van de ziekte, met ablatie van poliepen indien nodig.

Er wordt gesuggereerd dat omega-3 MOV in visolie de hoge niveaus van proliferatiepercentages van mucosale cellen van de dikke darm geassocieerd met sporadische darmadenomen [Anti M et al 1994] kunnen moduleren en bovendien heeft onderzoek bij de St George's Hospital Medical School, Londen, aanzienlijke gunstige effecten van celproliferatie en apoptose op de mucosa van de dikke darm bij patiënten met een voorgeschiedenis van darmadenomen die een zeer zuivere vorm van EPA als het vrije vetzuur gebruiken [Courtney et al 2005].

Vetzuren zijn verzadigd, enkelvoudig onverzadigd of meervoudig onverzadigd. Sommige omega-6 en omega-3 zijn meervoudig onverzadigde vetzuren en daarom 'essentiële' vetzuren, d.w.z. dat ze niet in het menselijk lichaam kunnen worden gemaakt en daarom uit voedingsbronnen moeten worden verkregen. Het westerse dieet is rijk aan omega-6 vetzuren (bijv. maïsolie, zonnebloemolie). Mensen missen het noodzakelijke enzym om bepaalde 3-vetzuren te kunnen synthetiseren en daarom moeten ze uit afzonderlijke voedingsbronnen worden verkregen. Hoewel a-linoleenzuur kan worden verkregen uit bepaalde plantaardige bronnen, worden de twee belangrijkste omega-3 vetzuren, docosahexaeenzuur (DHA) en eicosapentaeenzuur (EPA) voornamelijk verkregen uit vis en visolie. Er is bewijs voor het nut van visolie in de preventie van hart- en vaatziekten [Gerdes et al. 1994] en er wordt ook gesuggereerd dat ze nuttig kunnen zijn bij

het voorkomen van andere aandoeningen zoals prostaatkanker en darmkanker [Boyle and Langman 2000].

Het(de) mechanisme(n) van de antineoplastische werking van EPA-FFA (vrije vetzuren) is/zijn nog niet volledig begrepen. Verscheidene mechanismen worden verondersteld een rol te spelen waaronder het moduleren van de cyclo-oxygenase (COX) activiteit, het bevorderen van apoptose door een verhoogde productie van reactieve zuurstofverbindingen en het veranderen van de werking van de celoppervlakreceptor door het optreden van lipide domeinen te wijzigen. EPA kan fungeren als een alternatief, onvoldoende gebruikt substraat (in plaats van arachidonzuur dat het meest gebruikt wordt in westerse diëten) voor de COX-enzymen (waaronder COX-2) die leiden tot een verminderde productie van protumorigene prostaglandine E2. Onlangs is aangetoond dat een EPA-behandeling de PGE2-niveaus in colorectaal slijmvlies bij knaagdieren en de leveruitzaaiingen bij muizen met colorectale kanker vermindert (Hawcroft et al 2010). In dit opzicht is de activiteit ervan vergelijkbaar met die van de Coxibs. EPA kan worden omgezet in prostaglandinen uit de 3-serie en tromboxanen door COX-1, waardoor wordt aangenomen dat het de bloedplaatjesremmende activiteit van EPA verklaart, in tegenstelling tot de Coxibs die een trombogene effect bevorderen dat secundair is aan COX-2-remming in endotheelcellen, en ongehinderde activiteit van thromboxaan A2 in bloedplaatjes.

De effecten van EPA-FFA op poliepen zijn onderzocht bij muizen met multipole intestinale neoplasie (Min). De Min-muis heeft een mutatie van het tumorsuppressorgen (APC). Dit wijst op een predispositie voor het ontwikkelen van poliepen in de dunne en dikke darm die zich snel ontwikkelen gedurende de eerste 12 weken van het leven. Het biedt dus een diermodel van FAP waarin de effecten van mogelijke chemopreventieve interventies kunnen worden onderzocht. ApC Min/ en overeenkomstige wild-type muizen kregen gedurende 12 weken een controledieet of diëten die ofwel 2,5% EPA-FFA of 5% EPA-FFA bevatten terwijl de voedselinname en het lichaamsgewicht werden gevolgd. Weefsels werden verzameld voor macroscopisch, microscopisch, immunohistochemisch en mucosaal vetzuur onderzoek. Bloed werd afgenomen om het gehalte aan lipideperoxidatie te meten. Beide diëten met EPA-FFA beschermden tegen de cachexie die werd waargenomen bij APC Min/dieren die het controledieet ($P < 0,0054$) kregen, in combinatie met een significante afname van lipideperoxidatie in de behandelingsarmen. In vergelijking met de controlegroep werd poliepvorming drastisch onderdrukt met 2,5% en 5% EPA-FFA (respectievelijk met 71.5% en 78.6%, $P < 0,0001$) en verminderde poliepbelasting (respectievelijk met 82.5% en 93.4%, $P < 0,0001$). Poliepen < 1 mm werden overwegend aangetroffen in de behandelingsarm met 5% EPA-FFA, terwijl die van 1-3 mm vaker voorkwamen in de controlegroep ($P < 0,0001$). Bij de muizen die werden behandeld met EPA-FFA werd het arachidonzuur in de gastro-intestinale mucosa vervangen door EPA ($P < 0,0001$), hetgeen gepaard ging met een significante vermindering van COX-2. In de met EPA-vrije vetzuren-behandelingsarmen was de nucleaire translocatie van β -catenine verminderd (dunne darm) of afwezig (colon), terwijl een significante afname van de proliferatie werd waargenomen in de gehele darm samen met een

gelijktijdige toename van apoptose (Fini et al 2010).

Een chemopreventie-onderzoek bij FAP-patiënten werd uitgevoerd met gebruik van gastroresistente capsules met EPA-FFA. Dit was een single-center, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij volwassen proefpersonen met een bevestigde diagnose van FAP en eerdere colectomie met ileo-rectale anastomose. Proefpersonen van 18 jaar of ouder met een diagnose van FAP die toestemming hebben gegeven en met een evalueerbaar rectaal segment met 3 of meer rectale poliepen ≥ 2 mm (binnen een gebied van het rectum dat getatoeëerd kon worden) werden gerekruteerd. Proefpersonen die voldeden aan de inclusiecriteria werden gerandomiseerd (1: 1) om een van de twee behandelingen te krijgen: placebo tweemaal daags of 500 mg EPA, als het vrije vetzuur, tweemaal daags (totale dagelijkse dosis 2 g) gedurende 6 maanden. In totaal werden 58 patiënten gerandomiseerd, 29 voor de placebogroep en 29 voor de EPA-behandelingsgroep. Weinig patiënten trokken zich voortijdig terug uit het onderzoek (3 in de placebo- en 2 in de EPA-behandelingsgroep). Voor alle proefpersonen in de placebogroep vormden bijwerkingen of een klinisch significant laboratoriumresultaat dat stopzetting vereiste de reden voor stopzetting. In de EPA-groep werden intolerantie voor het onderzoeksgeneesmiddel en ook andere (met name dat de proefpersoon niet voor het bezoek van 6 maanden kwam opdagen) redenen vermeld. Het onderzoek toonde een statistisch significante vermindering van het aantal poliepen aan ($p = 0,0046$ Full analysis set) in een focaal gebied van het rectum na zes maanden behandeling met EPA in vergelijking met placebo. Statistisch significante verschillen tussen de EPA-behandelingsgroep en de placebogroep werden gevonden voor een procentuele verandering in het aantal poliepen, een procentuele verandering in de totale diameter van de poliepen en de globale rectale poliepbelasting (zoals beoordeeld door het panel van deskundigen). Behandeling met EPA resulteerde in een toename van het rectale mucosale gehalte van EPA en DPA ten opzichte van andere vetzuren. Dit komt overeen met de stelling dat verhoogde niveaus van EPA leiden tot een verandering in de productie van lokale mediators die betrokken zijn bij de ontwikkeling van poliepen. Over het algemeen werd EPA in deze populatie goed verdragen (West et al 2010).

geëxtraheerd uit het protocol 3.1

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

* Om de werkzaamheid van gastroresistente capsules (EPA-FFA) bij patiënten met FAP om het aantal polypectomieën te verminderen.

Secundaire doelstellingen

* De klinische ziekteprogressie evalueren.

* Het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van EPA-FFA op lange termijn evalueren.

Onderzoeksopzet

Een 2 jaar durend gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, parallel groepsonderzoek om de veiligheid en de werkzaamheid van gastroresistente capsules (EPA-FFA) bij FAP te bepalen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

.

Inschatting van belasting en risico

.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Farm Close, Shenley 3a Chestnut House
Hertfordshire WD7 9AD
GB

Wetenschappelijk

Selecteer

Farm Close, Shenley 3a Chestnut House
Hertfordshire WD7 9AD
GB

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Moeten schriftelijke geïnformeerde toestemming geven.
2. Mannelijke of vrouwelijke personen, tussen 18 en 65 jaar oud.
3. Met bekende diagnose van FAP gedefinieerd door een pathogene APC-mutatie.
4. Patiënten die eerder een colectomie hebben ondergaan waarbij een ileo rectale anastomose (IRA) of een ileo pouch anale anastomose (IPAA) met een rectaal overblijfsel van tenminste 2cm.
5. Geclassificeerd stadium 1-3 volgens het International Prognostic Scoring System (IPSS).
6. De personen moeten zich bereid tonen om af te zien van regelmatig gebruik van niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen voor het onderzoek. Een cardioprotectieve dosis aspirine (75 mg - 100 mg) is toegestaan.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bij personen met eerdere ileo-rectale anastomose * 20 poliepen > 5 mm in de endeldarm.
2. Personen die niet bereid zijn om regelmatig endoscopisch onderzoek te ondergaan.
3. Personen die gastro-intestinale chirurgie moeten ondergaan in verband met FAP.
4. Voorgeschiedenis van een invasief carcinoom in de afgelopen 3 jaar.
5. Voorgeschiedenis van bekkenstraling.
6. Bekende allergische reactie of intolerantie voor vis of visolie.
7. Bekende allergische reactie op hulpstoffen van de IMP en de placebo.
8. Personen die zwanger zijn of borstvoeding geven bij screening.
9. Personen die regelmatig aspirine gebruiken, anders dan een lage cardio protectieve dosering (75mg-100mg), of andere niet-steroïde anti inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs) regelmatig gebruiken. Regelmatig gebruik van andere NSAIDs is in dit protocol gedefinieerd als een behandelperiode langer dan 14 dagen en één behandeling per 6 maanden gedurende de studie.
10. Personen die regelmatig NSAID's gebruiken gedurende de 3 maanden voorafgaand aan het onderzoek (met uitzondering van een lage dosis aspirine).
11. Personen die het NSAID 5-aminosalicylzuur (5-ASA of mesalamine) gebruiken
12. Personen die andere visoliesupplementen gebruiken (bijv. levertraan) en

niet bereid zijn om hiermee te stoppen gedurende de duur van het onderzoek. Personen die voorheen visolie gebruikten, moeten een wash-outperiode van 2 maanden aanhouden voorafgaand aan hun inclusie in het onderzoek.

13. Personen die warfarine of andere anticoagulantia gebruiken.
14. Experimentele middelen moeten ten minste 8 weken voorafgaand aan de screening worden stopgezet gedurende een periode die gelijk is aan 5 halfwaardetijden van het middel (welke het langste is)
15. Personen die lijden aan bekende stollings- en coagulatieaandoeningen
16. Personen bij wie het bloedonderzoek significante afwijkingen toont.
17. Personen met gastro-intestinale malabsorptieve aandoeningen.
18. Personen met ongecontroleerde hypercholesterolemie.
19. Personen die ontoerekeningsvatbaar worden geacht of een voorgeschiedenis van anorexia nervosa of boulimia hebben.
20. Personen die gedurende de duur van het onderzoek niet beschikbaar zullen zijn, niet in staat geacht worden om aan de vereisten van het onderzoeksprotocol te kunnen voldoen, personen die het protocol waarschijnlijk niet na zullen leven of degenen die om een andere reden ongeschikt worden geacht door de onderzoeksarts.
21. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd, gedefinieerd als alle vrouwen die fysiologisch zwanger kunnen worden, tenzij zij chirurgisch gesteriliseerd zijn, moeten een betrouwbaar voorbehoedmiddel gebruiken (hetzij hormonale anticonceptie die een combinatie van oestrogenen en progestagenen bevat, geassocieerd met ovulatierepressie [oraal, intravaginaal, transdermaal], progestageen-alleen hormonale anticonceptie geassocieerd met ovulatierepressie [oraal, injecteerbaar, implanteerbaar], intra-uteriene contraceptie [IUD], een hormoonafgevend intra-uterien systeem [IUS], een gesteriliseerde partner, seksuele onthouding (alleen beschouwd als een aanvaardbare anticonceptiemethode wanneer het in overeenstemming is met de gebruikelijke levensstijl van de personen), combinatie van mannelijk condoom met schildje, diafragma of spons met spermicide [dubbele barrièremethodes]), en bereid en in staat zijn om de contraceptie gedurende 1 maand na de laatste toediening van de IMP voort te zetten. Vrouwen die orale anticonceptie gebruiken, moeten deze minstens 2 maanden voorafgaand aan de screening hebben gebruikt. Vrouwen worden beschouwd als niet vruchtbaar zijnde als ze sinds 12 maanden natuurlijke (spontane) amenorroe hebben met een geschikt klinisch profiel (bijv. juiste leeftijd, voorgeschiedenis van vasomotor symptomen) of sinds zes maanden spontane amenorroe hebben met serum-FSH-waarden die pleiten voor een ingetreden postmenopauze. Of een bilaterale oöforectomie hebben ondergaan (met of zonder hysterectomie) of een bilaterale tubaire ligatie ten minste zes weken voorafgaand aan het screeningsbezoek. In geval van alleen een oöphorectomie, moet de reproductiestatus van de vrouw bevestigd zijn door een follow-up controle van de hormoonspiegel.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-12-2018
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nog niet beschikbaar
Generieke naam:	EPA-FFA

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	24-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2017-002809-34-NL
CCMO	NL63731.018.18