

IPAT – MET – Studie

Multizentrische prospektiv-randomisierte Studie zum Einfluss einer intraperitonealen Applikation von Taurolidin auf die perioperative Metastasierung, die Tumorrezidiv- und Überlebensrate nach chirurgischer Resektion kolorektaler Karzinome

1 Studienziel

Die Studie soll beantworten, ob eine intraoperative Instillation von Taurolin® (Wirkstoff Taurolidin: 0,5% / 2%) gegenüber Kochsalz (Kontrolle) einen Einfluss auf die Inzidenz von Tumorrezidiven hat. Zusätzlich sollen die rezidivfreie Überlebenszeit, die Gesamtüberlebenszeit, sowie die Entstehung von intra- und extraperitonealen Metastasen im Langzeitverlauf erfasst werden.

Die Inzidenz von Tumorrezidiven beinhaltet Lokalrezidive sowie Fernmetastasen. Die Rezidivrate wird durch das rezidivfreie Intervall bestimmt. Angestrebt wird, die Rezidivrate nach 5 Jahren zu erfassen.

2 Studienbeschreibung

Es wird der Einfluss einer intraperitonealen Applikation von Taurolidin auf die perioperative Metastasierung nach elektiven Resektionen kolorektaler Karzinome geprüft.

Patienten, die sich wegen eines Karzinoms des Kolon/Rektums nach elektiver Vorbereitung einer konventionellen oder laparoskopischen Resektion unterziehen müssen, werden in die Studie aufgenommen. Die Indikation zur Resektion wird vom Chirurgen gestellt.

Studiensynopsis	Studie über die perioperative Metastasierung und Rezidivrate nach R0-Resektionen kolorektaler Karzinome
Studienziele	Primäre Prüfziele <ul style="list-style-type: none">- Einfluss von Taurolin® (0,5% / 2%) (Wirkstoff Taurolidin) gegenüber 0,9% Kochsalz (Kontrolle) auf die Inzidenz an Tumorrezidiven (5 Jahre), incl. Fernmetastasen Sekundäre Prüfziele <ul style="list-style-type: none">- Verträglichkeit der intraperitonealen Applikation von Taurolidin (0,5% / 2%) Lösung durch Erfassung von Nebenwirkungen bzw. unerwünschten Ereignissen- Gesamtüberlebenszeit
Studiendesign	Prospektive, klinische Multizenterstudie; n = 2.000 Patienten Erfassung der Daten: Studienzentrale Berlin Prof. Dr. med. C.A. Jacobi Evaluation: Die Aufnahme der Patienten in die Studie wird durch die Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt. Taurolidin-Behandlung: Studienmedikament Taurolidin (0,5% / 2%) Lösung intraperitoneal

	<p>NaCl-Behandlung: 0,9% isotone NaCl-Lösung intraperitoneal</p> <p>Beobachtung: standardisierte Nachsorge zur Erfassung von Metastasen, Lokalrezidiven und der Überlebensrate</p> <p>postoperativer Ultraschall des Abdomens: Monat 3, 6 und anschließend alle 12 Monate</p> <ul style="list-style-type: none"> - bei Verdacht auf ein Rezidiv: Computertomographie des Abdomens nach Absprache mit dem Studienleiter - bei Verdacht auf pulmonale Metastasen: Röntgenübersicht des Thorax; ggf. eine Computertomographie <p>Zeitplan:</p> <p>Patientenrekrutierung: 1-2 Jahre</p> <p>Nachbeobachtung: 5 Jahre</p> <p>Gesamtdauer der Studie: 7 Jahre (2+5 Jahre)</p>
Einschlusskriterien	<p>beide Geschlechter</p> <p>Beteiligte Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine akzeptierte Methode der Geburtenkontrolle einsetzen, um eine Schwangerschaft zu verhindern.</p> <p>Der Patient ist für eine zusätzliche oder weitere konventionelle Therapie nicht vorgesehen. Der Patient wurde über die Studie aufgeklärt, ist mit seiner Teilnahme einverstanden und hat ein Einverständnisprotokoll unterzeichnet.</p> <ul style="list-style-type: none"> - kolorektales Karzinom - konventionelle oder laparoskopische elektive Resektion - Indikation zur Resektion vom Chirurgen - Der Allgemeinzustand des Patienten muss der Klasse I bis III der American Society of Anesthesiology (ASA) entsprechen. - Nach pathohistologischer Aufarbeitung des Resektates verbleiben nur Patienten in der Studie, bei denen eine R0-Resektion nachgewiesen werden konnte. Der Patient ist R0-reseziert, wenn er tumorfrei ist.
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Ileus - Peritonealkarzinose - intraabdominelle Abszesse - eine gedeckte Perforation - Peritonitis - Sepsis - Organversagen - Patienten bei denen eine R0-Resektion nach histopathologischer Untersuchung des Resektates nicht erreicht werden konnte - Allergie auf Taurolidin oder Taurin (Aminosäure) - Schwangerschaft und Stillperiode - HIV – Infektion - akute Hepatitis, chronische aggressive Hepatitis - Leberinsuffizienz (Bilirubin > 3 mg/dl, Quickwert < 60 %,

	<ul style="list-style-type: none"> - Gamma-GT > 70 U/l) - Niereninsuffizienz (Kreatinin > 2 mg/dl) - Neutropenie (Neutrophile <= 1.500 Zellen / µl) - Thrombozytopenie (< 100.000 Thrombozyten / µl) - aktive andere maligne Erkrankung - gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie - Applikation eines anderen experimentellen Medikamentes im Zeitraum von 30 Tagen vor der Untersuchung - fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe der persönlichen Krankheitsdaten im Rahmen des Protokolls
--	---

3 Methodik

Patienten, bei denen die Indikation zur elektiven konventionellen oder laparoskopischen Resektion eines Kolon-/Rektumkarzinoms besteht, werden gemäß den Einschlusskriterien in die Studie aufgenommen, nachdem Sie ausführlich über die Studie aufgeklärt wurden, eine schriftliche Patienteninformation über die Studie zum eigenen Verbleib erhalten und eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie verbunden mit der anonymisierten Auswertung und Publikation der Studienergebnisse unterzeichnet haben. Die Patienten werden präoperativ in eine der beiden Gruppen randomisiert, wobei eine Stratifizierung nach der Tumorlokalisation (Kolon versus Rektum) sowie den verschiedenen teilnehmenden Kliniken in den einzelnen Gruppen erfolgt. Zusätzlich werden von allen Patienten im postoperativen Verlauf adjuvante Therapien erfasst und in die Analyse mit eingebracht.

Bei Kolonkarzinomen werden die Stadien UICC III und IV einer standardisierten adjuvanten Chemotherapie zugeführt. Bei Rektumkarzinomen im Stadium II-IV erfolgt eine standardisierte Radiochemotherapie. R1-Resektionen werden in Absprache mit den Onkologen und Strahlentherapeuten nachbehandelt.

3.1 Behandlungsplan bei elektiven Kolon- / Rektumresektionen

Behandlungsschema	<p>Taurolininstillation vor Resektion: 250 ml 0,5%, 10 min Einwirkzeit nach Resektion: Lavage mit 250 ml 0,5% vor Bauchdeckenverschluss: 250 ml (2%), 2h Einwirkzeit</p> <p>NaCl-Instillation (Vergleichsgruppe) vor Resektion: 250 ml 0,9%, 10 min Einwirkzeit nach Resektion: Lavage mit 250 ml 0,9% vor Bauchdeckenverschluss: 250 ml (0,9%), 2h Einwirkzeit</p>
-------------------	---

Bei jedem Patienten in der Taurolidin-Gruppe erfolgt nach Eröffnung des Abdomens vor Beginn der Präparation die Instillation von 250ml 0,5% Taurolidin-Ringer-Lösung, welche nach 10 Minuten

Einwirkungszeit abgesaugt wird. In der Vergleichsgruppe wird anstatt Taurolidin-Ringer 250 ml 0,5 % sterile Kochsalz-Lösung (0,9%) verwendet. Am Ende der Operation erfolgt bei den Patienten der Taurolidin-Gruppe die Spülung mit 250ml 0,5% Taurolidin-Ringer-Lösung und anschließend die Instillation von 250 ml 2,0% Taurolidin-Lösung. In der Vergleichsgruppe werden 250ml sterile Kochsalz-Lösung (0,9%) zur Spülung verwendet. Um ebenfalls 250ml Flüssigkeit im Abdomen nach der Operation zu belassen, erfolgt in dieser Gruppe die Instillation von 250ml steriler Kochsalz-Lösung (0,9%). Die Drainagen werden für zwei Stunden abgeklemmt und hiernach geöffnet.

3.2 Stichprobenumfang

Ausgehend von einer 5-Jahres-Tumorrückfallrate von 16% und einer Senkung der Rate auf 10% durch die intraperitoneale Spülung/Instillation mit Taurolidin ergibt sich mit $\alpha= 0.01$ und einer Power des Testes von $\beta= 0.9$ eine Patientenzahl von $n=2000$.

Somit sollen insgesamt 1000 Patienten pro Gruppe (Taurolidin versus Kochsalz) in die Studie aufgenommen werden. Die Patienten werden präoperativ in eine der beiden Gruppen randomisiert, wobei eine Stratifizierung nach der Tumorlokalisation (Kolon versus Rektum) sowie den verschiedenen teilnehmenden Kliniken in den einzelnen Gruppen erfolgt. Eine Interimsanalyse zur Prüfung der Daten wird bei $n=250$ pro Gruppe durchgeführt werden.

4 Prüfplan

Perioperativ werden sämtliche klinische Daten zu Operationsvorbereitung, Operationsverlauf und perioperativen Komplikationen standardisiert dokumentiert. Zusätzlich erfolgen bei allen Patienten eine standardisierte Nachbeobachtung und die Erfassung von Tumorrezidiven, intra- und extraperitonealen Metastasen und die Bestimmung des Langzeitüberlebens. Die Patienten werden zentral mit ihren klinischen und histopathologischen Parametern erfasst und 5 Jahre lang nachverfolgt. Hierzu erfolgt bei Wiedervorstellung (3 Monate, 6 Monate, anschließend alle 12 Monate) eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens, bei Verdacht auf ein Rezidiv eine anschließende Computertomographie des Abdomens nach Absprache mit dem Studienleiter. Bei Verdacht auf pulmonale Metastasen wird eine Röntgenübersicht des Thorax angefertigt und ggf. eine Computertomographie angeschlossen. Die Erfassung der genannten Daten erfolgt über die Studienzentrale Berlin.

Die teilnehmenden Kliniken erhalten von der Studienzentrale Randomisierungsumschläge für ihre Patienten, wodurch eine eindeutige Zuordnung der Patienten zu der einen oder anderen Gruppe gewährleistet ist. Der standardisierte Erhebungsbogen wird mit einer fortlaufenden Nummerierung versehen und enthält die notwendigen Informationen über den Einsatz von Taurolidin bzw. Kochsalz. Da die Primärerfassung alle notwendigen histopathologischen Parameter umfasst und die Patienten über 5 Jahre im Follow-up nachbeobachtet werden, lassen sich über die ermittelten Ergebnisse eindeutige Aussagen über die Wirksamkeit von Taurolidin bezüglich Fernmetastasierung, Peritonealkarzinose und Lokalrezidivrate machen.