

## Studiensynopse



## MIRACLE-Studie

### Minimizing the Risk of Metachronous Adenomas of the Colorectum with Green Tea Extract

Präventionsstudie zu Grünteeextrakt als Nahrungsergänzungsmittel zur Vermeidung metachroner  
kolorektaler Adenome - Klinische Studie zu einem Nahrungsergänzungsmittel

**Registriernummer:**

NCT01360320

**Sponsor:**

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
D-06099 Halle (Saale)  
Tel: +49 (0) 345 557 5420  
Fax: +49 (0) 345 557 5424

**Leiter der Studie:**

Prof. Dr. med. Thomas Seufferlein  
Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik  
für Innere Medizin I  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
Ernst-Grube-Straße 40  
06120 Halle (Saale)  
Tel: +49 (0) 345 557 2661  
Fax: +49 (0) 345 557 2253  
E-Mail: thomas.seufferlein@uk-halle.de

**Datenmanagement und Monitoring:**

Koordinierungszentrum für Klinische  
Studien  
der Medizinischen Fakultät der  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
06097 Halle (Saale)  
Tel: +49 (0) 345 557 4908  
Fax: +49 (0) 345 557 5210  
<http://www.kks-halle.de>

## Übersicht

Die vorliegende Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zur Prävention von metachron auftretenden kolorektalen Adenomen oder serratierten Läsionen im Kolon mit Grünteeextrakt.

Eingeschlossen werden Menschen mit kompletter Koloskopie innerhalb der letzten sechs Monate, bei denen kolorektale Adenome oder serratierte Läsionen festgestellt und komplett entfernt wurden. Eine histologische Sicherung der Diagnose Adenom muss erfolgt sein. Nach einer einmonatigen Run-In Phase erhalten die Teilnehmer an der Studie über drei Jahre randomisiert und kontrolliert entweder 300 mg/d Katechine aus Grünteeextrakt in Kapselform oder ein entsprechendes Placebo. Dokumentiert wird jeweils über einen 4-Monatszeitraum die Einnahme weiterer, potentiell chemoprotektiver Substanzen (Aspirin, andere NSAIDs), unerwünschte Ereignisse, chronische Erkrankungen, sowie der durchschnittliche Konsum an Grüntee.

Vor und nach dem Run-In, nach 4, 12, 20 und 36 Monaten erfolgt eine Kontrolle der Leberparameter (AST, ALT, Bilirubin) im Blut. Eine Kontrollkoloskopie erfolgt im Abstand von 3 Jahren, kann nach Maßgabe des untersuchenden Arztes jedoch auch früher erfolgen. Das Wiederauftreten von Adenomen, serratierten Läsionen oder ggf. Adenokarzinomen wird histologisch dokumentiert. Bei den Koloskopien werden Größe und Lokalisation aller Adenome oder sonstiger Schleimhautläsionen im Befund erhoben und die histologischen Befunde von Gewebsbiopsien und Adenomabtragungen werden dokumentiert.

Primärer Zielparameter ist das Wiederauftreten von Kolonadenomen innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 3 Jahren. Sekundäre Zielparameter sind Zahl, Größe, Lokalisation und die histologischen Subtypen der Adenome bzw. Schleimhautläsionen und die Zeit bis zum Wiederauftreten von Adenomen sowie das Auftreten und die Frequenz schwerer Dysplasien und Karzinome in beiden Gruppen.

Fallzahlschätzung: Im Screening sind ca. 4000 Probanden mit Kolonadenomen erforderlich, um 2534 Probanden zu randomisieren. Von diesen 2534 werden von 2406 Probanden Daten zur Koloskopie erwartet, 2028 Probanden sollten die Einnahme erfolgreich beendet haben und für die Auswertung per Protocol zur Verfügung stehen. Ein begleitendes translationales Forschungsprojekt ist vorgesehen.

## Synopse

Studientitel	Minimizing the Risk of Metachronous Adenomas of the Colorectum with Green tea Extract
Kurzbezeichnung	MIRACLE-Studie
Studienleitung	Prof. Dr. med. Thomas Seufferlein Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Studienkoordination	Prof. Dr. med. Julia Stingl Sektion Klinische Pharmakologie, Institut für Naturheilkunde und Klinische Pharmakologie, Universität Ulm
Förderung / Finanzierung	Gefördert durch die Deutsche Krebshilfe e. V.
Studiendesign	Zweiarmige, doppelblinde, randomisierte, stratifizierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie
Geplante Probandenzahl	4000 Teilnehmer im Screening, 2941 Teilnehmer Run-In, 2406 Teilnehmer im ITT- und 2028 auswertbare Teilnehmer im PP-Kollektiv
Studienpopulation	Probanden nach Koloskopie und Adenomentfernung mit histologisch gesichertem Befund
Therapien	Grünteextrakt in Kapseln, à 150mg, Dosierung 300mg Katechine pro Tag oder Placebo; tägliche Einnahme über 3 Jahre Verum versus Placebo
Geplanter Studienbeginn	September 2011
Studiendauer (klinischer Teil) pro Proband	3 Jahre
Geplante Gesamtstudiendauer	6,5 Jahre

Primäre Zielgröße	Inzidenz metachroner kolorektaler Adenome während eines Beobachtungszeitraumes von maximal 3 Jahren
Sekundäre Zielgrößen	<ul style="list-style-type: none"><li>• Zahl, Lokalisation, Größe und histologische Subtypen der Adenome bzw. Schleimhautläsionen (tubulär, villös, tubulovillös, serratiert, schwere Dysplasie, invasives Wachstum) sowie die Zeitspanne bis zum Wiederauftreten von Adenomen bei Koloskopiefrequenz &lt; 3 Jahren.</li><li>• Frequenz schwerer Dysplasien und Karzinome in beiden Gruppen.</li><li>• Explorative Auswertungen zur genetischen, biochemischen und metabolomischen Suszeptibilität für Adenomentstehung (Zusatzprojekt „Biomarker und Nutrigenetik“).</li><li>• Immunhistochemische und genetische Untersuchungen der histologischen Gewebeproben von Probanden mit fortgeschrittenen Polypen (hochgradige Dysplasie oder serratierte Adenome) hinsichtlich häufig in der Adenom/Karzinomentstehung vorkommender Gewebemerkmale (K-ras-Mutation, B-raf-Mutation, spezifische micro-RNAs) (Zusatzprojekt „Histologische Gewebebank“)</li><li>• Untersuchung der Nutrikinetik und Nutrigenetik von Grünteeextrakt (EGCG und dessen Metabolite) bei einer Stichprobe (n=100 gesunde Probanden, Zusatzprojekt „Nutrikinetik von Epigallokatechingallat (EGCG) in oraler Formulierung: Populationsvariabilität und Nutrigenomik“).</li><li>• Einfluss der Meinung zu „alternativen Heilmethoden“ der Probanden (Fragebogen) auf die primären und sekundären Zielgrößen und die Compliance</li></ul>

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"><li>• Teilnehmer/Innen im Alter von 50-80 Jahren mit Koloskopie innerhalb der letzten 6 Monate und nach Entfernung histologisch gesicherter kolorektaler Adenome oder serratierter Läsionen</li><li>• Allgemeinzustand nach ECOG-Skala (Eastern Cooperative Oncology Group Performance status scale) &lt; 2</li><li>• Schriftliche Einwilligung in die Studie</li></ul>
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bekannte Familienanamnese für Hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis (HNPCC) oder Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)</li><li>• Anamnestisch oder gegenwärtiges Bestehen eines kolorektalen Karzinoms</li><li>• gegenwärtiges Bestehen anderer Tumorerkrankungen mit Ausnahme von kurativ erfolgreich behandelten Tumoren ohne aktuelle Medikation sowie Basaliomen</li><li>• Malabsorptionssyndrom, Kurzdarmsyndrom und verkürzende chirurgische Interventionen (Ileostomie), die die Resorption beeinträchtigen können</li><li>• Schwere Lebererkrankung (Hepatitis, Leberzirrhose &gt; Child A, Erhöhung von ALT und AST &gt; 2,5-faches der Norm, Erhöhung von Bilirubin &gt; 2,5 -faches der Norm)</li><li>• Chronisch entzündliche Darmerkrankungen</li><li>• Regelmäßige Einnahme von NSAR oder COX-2 Hemmern über mehr als drei Monate pro Jahr (Ausnahme: Einnahme von niedrigdosiertem ASS bis 100 mg/d)</li><li>• Regelmäßige Einnahme immunsuppressiver Medikation</li><li>• Teilnehmer, die die Kapseln nicht schlucken können</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teilnehmer, deren Fähigkeit zur Einwilligung in die Studie eingeschränkt ist</li> <li>• Bekannte Allergie auf Grünen Tee</li> <li>• Regelmäßiger Konsum von Grünteeextrakt (mit EGCG Gehalt von &gt;100mg) über ein halbes Jahr oder mehr in den letzten 2 Jahren</li> </ul>
Biometrie	Prof. Dr. Rainer Muche, Institut für Biometrie, Universität Ulm
Studienzentren	20-30 gastroenterologische Schwerpunktpraxen und zertifizierte Darmkrebszentren bundesweit; Klinik für Innere Medizin I, MLU Halle (Saale)
Aufwandsentschädigung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 25,- € pro eingeschlossenem Proband (Run-in-Phase)</li> <li>• Zusätzlich 75,- € je Proband für eine vollständige Dokumentation über 3 Jahre</li> </ul>

## Flow Chart

