

Stapsgewijze Medicamenteuze Behandeling van de Ziekte van Cushing: een prospectieve open label multi-center trial met SOM230 mono- en combinatie therapie met dopamine agonisten en ketoconazol

Gepubliceerd: 27-02-2007 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Het doel van het onderzoek is het verbeteren van de medicamenteuze therapie van de ziekte van Cushing door nieuwe en bestaande behandelingen, die deels verschillende aangrijpingspunten binnen het ziekteproces hebben, te combineren. Ofschoon het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Hypothalamus- en hypofyse-aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON30660

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Stapsgewijze Medicamenteuze Behandeling van de Ziekte van Cushing

Aandoening

- Hypothalamus- en hypofyse-aandoeningen

Synoniemen aandoening

hypercortisolisme, Ziekte van Cushing

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Novartis Pharma BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cabergoline, Cushing, Ketoconazol, SOM230

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat van de studie is normalisatie van de cortisol productie die wordt beoordeeld aan de hand van de cortisoluitscheiding in de urine en plasma en speeksel cortisol waarden.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten betreffen kwaliteit van leven scores en botstofwisseling- en stollings-parameters.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Cushing wordt veroorzaakt door een ACTH-producerend hypofyse adenoom met als gevolg overproductie van cortisol. Tot op heden is er geen effectieve medicamenteuze therapie beschikbaar die niet gepaard gaat met ernstige bijwerkingen. De ziekte van Cushing wordt primair chirurgisch behandeld, met een succes percentage van 60-70%, eventueel gevolgd door radiotherapie. Het duurt echter lang, gemiddeld twee jaar, voordat definitieve remissie bereikt wordt na radiotherapie. Medicamenteuze therapie wordt tijdelijk gegeven als voorbehandeling voor operatie of na radiotherapie, echter de klinische toepassing van beschikbare geneesmiddelen zoals ketoconazol wordt beperkt door een te lage effectiviteit of een te hoge toxiciteit. Somatostatine analoga hebben een remmend effect op hormonale overproductie door diverse neuroendocriene en hypofyse tumoren. De huidige beschikbare somatostatine analoga zijn echter niet of nauwelijks effectief in het verlagen van de ACTH productie bij de ziekte van Cushing. Dit wordt verklaard door het feit dat de huidige somatostatine analoga preferentieel binden met de

somatostatine receptor subtype (sst) 2, terwijl corticotrofe adenoom cellen voornamelijk sst5 tot expressie brengen. SOM230 is een nieuw somatostatine analoog wat met hoge affiniteit bindt met sst 1, 2, 3 en 5. In vitro studies hebben aangetoond dat SOM230 effectief de ACTH productie door corticotrofe tumor cellen remt, terwijl de combinatie van SOM230 met ketoconazol zelfs additieve effecten had op ACTH secretie en celgroei. In een pilot studie bij patiënten met de ziekte van Cushing resulteerde behandeling met SOM230 in een afname en bij sommige patiënten zelfs in een normalisatie van de cortisol productie. Bij de gebruikte dosering (1200 mcg per dag) trad bij een aantal patiënten echter een tijdelijke verslechtering op van de glucose tolerantie. Overigens werd de behandeling met SOM230 goed verdragen. Naast sst5 brengen ongeveer 80 % van de corticotrofe adenomen de dopamine receptor subtype 2 (DA2) tot expressie. Dopamine agonisten remmen zowel in vivo als in vitro de ACTH productie door corticotrofe tumor cellen. Monotherapie met dopamine agonisten bij patiënten met de ziekte van Cushing resulteert bij ongeveer 40 % van de patiënten in normalisatie van cortisolproductie. Samenvattend brengen de meeste corticotrofe adenomen zowel sst5 als DA2 tot expressie en de verwachting is dan ook dat de combinatie van SOM230 en dopamine agonisten leidt tot een goede therapie respons. De huidige medicamenteuze voorbehandeling van de ziekte van Cushing wordt meestal verricht met hoge doses ketoconazol (800-1200 mg per dag). Dit gaat echter vaak gepaard met gastrointestinale bijwerkingen en hepatotoxiciteit. Uit in vitro studies met corticotrofe tumorcellen blijkt dat de combinatie van ketoconazol in concentraties van 10^{-6} M tot 10^{-5} M met SOM230 additieve effecten heeft m.b.t. remming van ACTH secretie. Deze ketoconazol concentraties kunnen in plasma bereikt worden met doseringen van 400 tot 600 mg per dag. De combinatie van SOM230 met een lage dosis ketoconazol lijkt daarom effectiever en minder toxisch dan hoge dosis ketoconazol monotherapie.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is het verbeteren van de medicamenteuze therapie van de ziekte van Cushing door nieuwe en bestaande behandelingen, die deels verschillende aangrijpingspunten binnen het ziekteproces hebben, te combineren. Ofschoon het nieuwe somatostatine analoog SOM230 een hoge affiniteit heeft voor de preferentieel door corticotrofe adenomen tot expressie gebrachte sst5, leidt monotherapie met een hoge dosis SOM230 bij een deel van de patiënten alleen tot een partiele respons. Verder kunnen hoge doses SOM230 een verslechtering van glucose tolerantie induceren. De rationale van deze studie is dan ook om patiënten met de ziekte van Cushing te behandelen met een lage dosis SOM230 en deze, indien normalisatie van cortisolproductie niet bereikt wordt, te combineren met medicamenten met additieve of potentierende effecten, te weten dopamine agonisten (cabergoline) en ketoconazol. Met deze stapsgewijze benadering wordt een maximaal klinisch effect nagestreeft, gekoppeld aan een minimale toxiciteit.

Onderzoeksopzet

De totale studieduur bedraagt 60 dagen hetgeen vergelijkbaar is met de duur van de huidige voorbehandeling met ketoconazol voor transssphenoidale resectie van het adenoom. Alle patiënten worden volgens hetzelfde medicatie schema behandeld. De behandeling start met subcutane toediening van SOM230 in een dosering van driemaal daags 100 mcg. Indien na 10 dagen de cortisol productie, afgelezen aan de cortisol uitscheiding in de urine (cortisolurie), is genormaliseerd wordt deze dosering gecontinueerd. Bij een afwezige of partiele respons wordt de SOM230 dosering verhoogd naar 3 maal daags 250 mcg. Op dag 20 vindt opnieuw evaluatie plaats. Indien de cortisolurie is genormaliseerd wordt de SOM230 dosering gecontinueerd, terwijl in geval van persisterend hyper-cortisolisme cabergoline wordt toegevoegd met een startdosering van 0,5 mg om de dag die vervolgens in 15 dagen wordt opgehoogd naar 1 respectievelijk 2 mg om de dag. Op dag 45 worden de patiënten opnieuw geevalueerd en indien de cortisol productie niet is genormaliseerd wordt ketoconazol toegevoegd in een lagere dosering (600 mg per dag) dan de standaard dosering (800-1200 mg per dag). De laatste evaluatie vindt plaats op dag 60 waarna het medicatie schema gecontinueerd kan worden of waarna transssphenoidale resectie van het adenoom kan plaats vinden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie bestaat uit medicamenteuze therapie (zie onderzoeksopzet)

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor de patiënten bestaat uit subcutane toediening van het te onderzoeken geneesmiddel (SOM230), 4 extra opname dagen gedurende de studie periode, het invullen van kwaliteit van leven questionnaires en het frequenter verzamelen van 24-uursurine t.o.v. de standaardbehandeling.

SOM230 kan in hoge dosering tijdelijk de glucose tolerantie verminderen, reden waarom in deze studie voor een lagere dosering wordt gekozen met gelijktijdig zorgvuldige glucose controle. Tenslotte kan door cortisol verlagende therapie theoretisch hypocortisolisme ontstaan. Hiervoor worden patiënten geïnstrueerd en gemonitored.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
3015 GD Rotterdam
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
3015 GD Rotterdam
NL

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)

Patienten met de ziekte van Cushing, d.w.z. met hypercortisolisme ten gevolge van een ACTH-producerend hypofyse adenoom. Geschikt voor inclusie zijn patienten met een recent gediagnostiseerde ziekte van Cushing, patienten met persisterend hypercortisolisme na transsfenoidale adenomectomie en patienten met een recidief ziekte van Cushing.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patienten met slecht gereguleerde diabetes mellitus ($HbA1c \% > 8.5 \%$)
- Patienten met een gestoorde leverfunctie (serum bilirubine, ALAT, ASAT of alkalisch fosfatase waarden $> 2.5 \times ULN$).
- Patienten met nierinsufficiëntie (serum kreatinine waarde $> 2.0 \times ULN$)
- Patienten met symptomatisch galstenlijden

- Zwangere patienten of patienten die zwanger wensen te worden tijdens de studie periode

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	03-09-2007
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Dostinex
Generieke naam:	Cabergoline
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nizoral
Generieke naam:	Ketoconazol
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	volgt
Generieke naam:	Pasireotide

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-02-2007

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-04-2007

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 20587

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2006-004080-55-NL
CCMO	NL13656.078.07
OMON	NL-OMON20587