

153Sm-lexidronam-pentanatrium (153Sm-EDTMP) versus docetaxel voor multiple pijnlijke ossale metastasen in prostaatkanker

Gepubliceerd: 21-12-2006 Laatste bijgewerkt: 14-05-2024

Vergelijking van 2 palliatieve behandeling voor multiple pijnlijke ossale metastasen van prostaatkanker. Primair eindpunt is vermindering van pijn na 6 weken. Secondaire eindpunten zijn: hematologische toxiciteit en nut van cross over behandeling...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON30762

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

153Sm-EDTMP vs docetaxel

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
- Urogenitale aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

kanker van de voorstanderskluis, prostaatkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: NKI;AVL

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: botmetastasen, chemotherapie, prostaatkanker, radionuclide

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair: Pijnscore en analgetica gebruik na 6 weken

Secundaire uitkomstmaten

Secundair: Toxiciteit van behandeling
Effect van eventuele tweede behandelingen
na 12 weken

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pijnlijke ossale metastasen zijn het meest voorkomende probleem voor patiënten met gemetastaseerd prostaatkanker. Alhoewel initieel hormonale behandeling hierbij effectief is treedt bij de meeste patiënten binnen 3 jaar hormoon ongevoeligheid op met ziekte progressie. Bij multipale pijnlijke ossale metastasen is lokale externe radiotherapie vaak ontoereikend en bestaat de optie voor systemische therapie. Deze bestaat of uit radionuclide behandeling of uit chemotherapie. De laatste jaren heeft docetaxel intrede gedaan in de behandeling van gemetastaseerd prostaatkanker. Alhoewel er bij veel patiënten onder docetaxel een PSA response wordt gezien en er overall een bescheiden overlevingsvoordeel is, is de pijnrespons na docetaxel slechts rond de 35% en is er evidente (hematologische) toxiciteit. Tegenover de chemotherapeutische behandeling van ossale prostaatkanker metastasen staat de radionuclide behandeling. Oorspronkelijk werden fosfor en Strontium-89 (Sr89, half-waarde tijd 60 dagen) toegepast maar door de lange half-waarde tijd werd hematologische toxiciteit frequent waargenomen. Radionucliden met een korte stralings half-waarde tijd zoals Rhenium-186 (3 dagen) en Samarium-153 (2 dagen) worden weliswaar geacht verminderde myelosuppressie tot gevolg te hebben maar missen de natuurlijke affiniteit voor bot en worden gelinkt met een bisfosfonaat om zo specifieke targeting van de verhoogde botombouw in ossale metastasen te bewerkstelligen. Gerandomiseerde data voor de effectiviteit van Sr-89 en de radionucliden met kortere half-waarde tijd zijn niet voorhanden maar retrospectieve analyses suggereren een vergelijkbare pijnrespons van rond

de 50%. Bovendien is de hematologische toxiciteit bij de meeste patienten van voorbijgaande aard en zonder langdurige consequenties. De keuze tussen chemotherapie of radionuclide behandeling wordt momenteel bepaald door de ervaring met beide middelen van de arts, de beschikbaarheid van de middelen, en de voorkeur van de patient. Een gerandomiseerde vergelijking kan meer duidelijkheid bieden rond de keus voor een van beide mogelijkheden. Bovendien is onduidelijk wat de waarde is van de ene behandeling na een niet-succesvolle inzet van de andere. Deze twee vragen willen we in een gerandomiseerde fase-2 studie onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Vergelijking van 2 palliatieve behandeling voor multipale pijnlijke ossale metastasen van prostaatkanker. Primair eindpunt is vermindering van pijn na 6 weken. Secundaire eindpunten zijn: hematologische toxiciteit en nut van cross over behandeling bij onvoldoende initiele response.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd fase-2 onderzoek. Na instemming tot deelname en ondertekening van het informed consent wordt gerandomiseerd tussen eenmalig 153Sm-EDTMP of docetaxel (1x per 3 per weken, 75mg/m²). Patienten registreren VAS pijn score en analgetica gebruik in de week voor de eerste behandeling en in de 6 weken na de behandeling. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een dagboekje. Na 6 weken wordt beoordeeld of de pijnstilling voldoende is geweest of dat er behoefte is aan verdere behandeling in verband met onvoldoende reactie van de pijnklachten op de initiele behandeling (primaire eindpunt). In het laatste geval kan gekozen worden voor 153Sm-EDTMP in de groep patienten die initieel toegewezen was aan de docetaxel groep en vice versa. Het effect van deze tweede behandeling zal na 12 weken na de studistart eveneens worden geevalueerd (een van de secundaire eindpunten).

Onderzoeksproduct en/of interventie

groep 1: 1x per 3 weken docetaxel i.v. (75mg/m²). groep 2: 150 Mbq 153Sm-EDTMP infusie

Inschatting van belasting en risico

Docetaxel: De volgende bijwerkingen worden geanticipeerd gebaseerd op eerdere studies in een vergelijkbare patientengroep:

% verwacht Graad 3 en 4

hematologische toxiciteit:

-Anemie 5%

-Thrombocytopenie 1%

-Neutropenie 30-35%

Andere te verwachten bijwerkingen

- Haaruitval 60-70%
- Vermoeidheid 50-55% (5% >grd2)
- Misselijkheid en braken 40-45%
- Diarree 30-35%
- Nagel veranderingen 30%
- Tintelingen handen en voeten 30%
- Ontstekingen in de mond 20%
- Opgezette enkels 19%
- Smaakveranderingen 18%
- Verminderde eetlust 17%
- Kortademigheid 15%
- Spierpijn 14%
- Tranende ogen 10%
- Neusbloedingen 6%

Doses reductie (25%) bij graad 4 neutropenie langer dan 7 dagen, graad 3 of 4 neutropenie met koorts (>38.5), of graad 3-4 thrombocytopenie. Wanneer bij start van de volgende cyclus $N < 1500$ of $Thr < 100$ dan 1 week uitstel.

^{153}Sm -EDTMP: De radionuclide behandeling zal alleen worden gegeven als de hematologische bloedwaarden boven de ondergrens van de normaalwaarde zijn. Tijdens klinisch onderzoek bereikte het aantal witte bloedcellen en bloedplaatjes 3 tot 5 weken na een dosis een dieptepunt van ongeveer 40% tot 50% van de uitgangswaarde, maar dit herstelde zich in het algemeen binnen 8 weken na behandeling weer tot het niveau van voor de behandeling. De weinige patiënten bij wie hematopoëtische toxiciteit graad 3 of 4 voorkwam, hadden in het algemeen een voorgeschiedenis van recente uitwendige bestraling of chemotherapie of ze hadden een snel progressieve ziekte met waarschijnlijk aantasting van het beenmerg. Een klein aantal patiënten maakte melding van een toename van de botpijn van voorbijgaande aard, korte tijd na de injectie ('flare'-reactie). Deze toename is gewoonlijk licht, treedt binnen 72 uur na de injectie op en gaat vanzelf weer over. Dit soort reacties reageert in het algemeen goed op analgetica. Er werden bijwerkingen als: asthenie, misselijkheid, braken, diarree, perifeer oedeem, hoofdpijn, hypotensie, duizeligheid, myasthenie, verwardheid en transpireren gemeld. Er werd geen relatie met het middel aangetoond. Enkele patiënten ondervonden een spinaal/wortelcompressie, diffuse intravasale stolling encerebrovasculaire accidenten. Het optreden van deze bijwerkingen kan met het verloop van de ziekte van de patiënt samenhangen. Indien er op cervicodorsaal niveau spinale metastasen bestaan kan een verhoogd risico op spinale compressie niet worden uitgesloten. De stralingsdosis als gevolg van therapeutische blootstelling kan een hogere incidentie van kanker en mutaties tot gevolg hebben. In alle gevallen is het noodzakelijk ervoor te zorgen dat de stralingsrisico's kleiner zijn dan de risico's van de ziekte zelf. ^{153}Sm -EDTMP wordt bij patiënten snel uit het bloed geklaard. Dertig minuten na een injectie van het middel bij 22

patiënten was nog slechts $9,6 \pm 2,8\%$ van de toegediende activiteit in het plasma aanwezig. Na 4 en na 24 uur was de radioactiviteit van het plasma afgenomen van $1,3 \pm 0,7\%$ tot $0,05 \pm 0,03\%$. De urine-uitscheiding vond voornamelijk gedurende de eerste 4 uur plaats ($30,3 \pm 13,5\%$). Na 12 uur was $35,3 \pm 13,6\%$ van de toegediende activiteit met de urine uitgescheiden. De urine-uitscheiding is lager bij patiënten met uitgebreide botmetastasen, ongeacht de hoeveelheid toegediend radiofarmacon. Uit onderzoek bij een groep van 453 patiënten met een scala aan primaire maligniteiten bleek dat de totale opname van ^{153}Sm -EDTMP in het skelet $65,5 \pm 15,5\%$ van de toegediende activiteit was.

Stop criteria: bij onvoldoende pijn response en grade-3 of 4 hematologische toxiciteit zal de docetaxel dosering worden afgebroken. Er kan dan in geval er onvoldoende pijnvermindering op docetaxel optrad gekozen worden voor ^{153}Sm -EDTMP indien de hematologische parameters (serum hemoglobine, leucocyten- en trombocyten getal) dit toestaan. Na ^{153}Sm -EDTMP toediening kan worden overgegaan tot toediening van docetaxel indien pijnklachten onvoldoende hebben gereageerd. In verband met de overlappende (hematologische) toxiciteit van beide behandelingen zullen tweede behandelingen pas na 6 weken worden overwogen. Wel kan adequate pijnstilling te allen tijde gedurende het verloop van de studie worden gestart of verhoogd.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam
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)

1. meer dan een pijnlijke ossale metastase van prostaatkanker die niet behandeld kunnen worden met uitwendige radiotherapie
2. bot metastases met opname op botscan voor behandeling
3. serum testosteron op castratie niveau
4. WHO performance score 0-2
5. adequate beenmerg functie (ANC > 1.5 10⁹/l, Thr > 100 10⁹/l)
6. creatinine klaring > 60 ml/min
7. goede lever functies (bilirubin ≤ 1.5 UNL , SGOT/AST ≤ 2.5 UNL and SGPT/ALT ≤ 2.5 UNL
8. normale klinisch cardiale functie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. tekenen van myelumcompressie ten gevolge van spinale of epidurale uitbreiding
2. eerdere docetaxel chemotherapie voor prostaatkanker
3. eerder radionuclide behandeling voor prostaatkanker
4. onmogelijkheid tot invullen van informed consent en VAS score dagboek

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-03-2007
Aantal proefpersonen:	70
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Samarium [153Sm]-lexidronam-pentanatrium (QUADRAMET)
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	taxotere
Generieke naam:	docetaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2006
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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	EUCTR2006-006456-35-NL
CCMO	NL15395.031.06