

Een prospectieve studie met ketoconazol en octreotide combinatietherapie als behandeling van de ziekte van Cushing.

Gepubliceerd: 05-09-2011 Laatste bijgewerkt: 17-08-2024

De primaire vraagstelling is of ketoconazol/octreotide combinatietherapie, gevolgd door octreotide monotherapie een effectieve behandeling is voor de ziekte van Cushing. Secundaire vraagstellingen hebben betrekking op de effecten van deze therapie...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36055

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Ketoconazol/octreotide therapie voor de ziekte van Cushing.

Aandoening

- Hypothalamus- en hypofyse-aandoeningen

Synoniemen aandoening

Ziekte van Cushing; ACTH producerend hypofyseadenoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Medicamenteuze behandeling, Somatostatinerceptoren, Ziekte van Cushing

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Vrije cortisolsecretie in de urine

Middernacht speekselcortisol

Secundaire uitkomstmaten

Speeksel- en serum cortisoldagritme

Kwaliteit van leven

Serumparameters met betrekking tot stolling en fibrinolyse

Botdichtheid en serummarkers voor botturnover

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Cushing wordt veroorzaakt door een ACTH producerend adenoom van de hypofyse. De primaire behandeling is chirurgisch, echter de kans op remissie is op de lange termijn slechts 50-70%. Daarom is er in toenemende mate onderzoek gaande om in alternatieve behandelingsmogelijkheden te voorzien. Een daarvan is het bestralen van de hypofyse, wat als nadeel heeft dat het tot enkele jaren kan duren voor het effectief wordt. Bovendien bestaat een aanzienlijk risico op het induceren van uitval van andere hypofyseassen. De rol van medicamenteuze therapie bij de ziekte van Cushing is tot opheden beperkt. De standaardbehandeling voor operatie bestaat uit ketoconazol-voorbehandeling. Ketoconazol is een antimycoticum dat in hogere dosering de cortisolproductie in de bijnierschors remt. Bij deze hoge dosering kunnen wel bijwerkingen optreden (gastro-intestinaal, hepatotoxiciteit) zodat dit geneesmiddel meestal niet geschikt is voor langdurige behandeling. ACTH-producerende hypofyseadenomen brengen met name de somatostatine receptor subtype (sst) 5 en de dopamine 2 receptor (DA2) tot expressie. In eerdere studies is gebleken dat behandeling met cabergoline, een dopamine agonist met hoge affiniteit voor de DA2, en ook pasireotide, een somatostatine analogon met hoge affiniteit voor de sst1, 2, 3 en 5, effectief kan zijn met betrekking tot het normaliseren van de

cortisolspiegels. Pasireotide echter heeft als bijwerking het induceren van hyperglycemie en blijkt daarnaast groeihormoon deficientie te kunnen induceren. Cabergoline normaliseert de cortisolspiegels in ongeveer 40% van de patiënten met persisterende ziekte na operatie. Octreotide, een somatostatine analoog met hoge affiniteit voor de sst2, is nauwelijks tot niet effectief gebleken als behandeling voor de ziekte van Cushing. Dit kan worden verklaard door de observatie dat de sst2 slechts in geringe mate tot expressie wordt gebracht door ACTH-producerende adenoomcellen. In vitro onderzoek met AtT20 cellen (een muizencellijn die als model dient voor de ziekte van Cushing) heeft laten zien dat de mRNA expressie van de sst2 verlaagd wordt door blootstelling aan hoge concentraties glucocorticoiden. De hypothese is daarom dat cortisolverlagende therapie, in de vorm van ketoconazol een up-regulatie kan induceren van de sst2 expressie op de adenoomcellen. Daardoor zou de effectiviteit van octreotide om de ACTH productie door het adenoom te controleren toenemen. Preliminair resultaten uit in vitro onderzoek hebben inderdaad laten zien dat adenomen van patiënten met een genormaliseerde preoperatieve cortisolsecretie een significant hogere mRNA expressie hadden van de sst2 dan adenomen van patiënten met een verhoogde preoperatieve cortisolsecretie. Derhalve wordt in deze studie gestart met de standaardbehandeling met ketoconazol gevolgd door behandeling met octreotide waarna onderzocht zal worden of octreotide langdurige controle van het hypercortisolisme kan induceren na staken van ketoconazol. Gezien het bijwerkingprofiel van ketoconazol zou dit een belangrijke stap voorwaarts zijn voor de medicamenteuze behandeling van de ziekte van Cushing. Echter indien met ketoconazol geen normalisatie wordt bereikt van de cortisol spiegels zal toevoegen van octreotide niet zinvol zijn gezien het down-regulerende effect van hoge cortisol spiegels op de sst2 expressie in het hypofyse adenoom. In dat geval zal ketoconazol worden gecombineerd met cabergoline. Uit een preliminair studie blijkt dat bij combinatiebehandeling met ketoconazol en cabergoline lagere ketoconazol doses gebruikt kunnen worden, hetgeen de kans op bijwerkingen verlaagt.

Doel van het onderzoek

De primaire vraagstelling is of ketoconazol/octreotide combinatietherapie, gevolgd door octreotide monotherapie een effectieve behandeling is voor de ziekte van Cushing.

Secundaire vraagstellingen hebben betrekking op de effecten van deze therapie op het botmetabolisme, kwaliteit van leven en stolling en fibrinolyse.

Bovendien is een additionele vraagstelling wat de effectiviteit is van ketoconazol-cabergoline combinatietherapie in patiënten die niet normaliseren onder ketoconazol monotherapie.

Onderzoeksopzet

Niet-gerandomiseerd, niet-geblindeerd, prospectief interventie-onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Ketoconazol behandeling (4 maal daags 200 mg tot maximaal 3 maal daags 400 mg voor een periode van 1 tot 5 maanden) Octreotide behandeling (1 maal per 4 weken 20 tot 30 mg voor een periode van 6 tot maximaal 8 maanden) Cabergoline behandeling (om de dag 1 tot 2 mg voor een periode van maximaal 6 maanden)

Inschatting van belasting en risico

Bij het begin van de studie en na 3, 6, en 9 maanden (het einde van de studieperiode) zullen patiënten lichamelijk worden onderzocht en zal bloed afgenomen worden. Voor aanvang en na afloop van de studie zullen patiënten vragenlijsten invullen die betrekking hebben op de kwaliteit van leven. Patiënten zullen maandelijks worden gezien door de behandelend arts. Daarbij zal 2 maal per maand 24 uursurine worden gespaard en het cortisol in het speeksel worden gemeten.

Patiënten worden behandeld voor een periode van 9 maanden, wat 6 maanden langer is dan gebruikelijk voorafgaand aan een operatie. In deze 9 maanden worden patiënten behandeld met ketoconazol (3-5 maanden, oraal toegediend in een dosis tot maximaal 1200 mg per dag), octreotide (6-8 maanden, intramusculaire injectie 1 maal per 4 weken) en cabergoline (6 maanden, oraal toegediend tot maximaal 2 mg om de dag). Alle drie de middelen hebben een relatief mild bijwerkingenprofiel. Ketoconazol kan eventueel leverfunctiestoornissen veroorzaken, de leverfunctie zal maandelijks worden gecontroleerd. In het protocol is aangegeven dat in dit geval de dosering zal worden verlaagd en, indien nodig, het gebruik van dit middel zal worden gestaakt.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 50
3015 GE Rotterdam
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 50
3015 GE Rotterdam

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)

Biochemisch bevestigd ACTH afhankelijk Cushingsyndroom veroorzaakt door een hypofyseadenoom (de novo, recidief of persisterend)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Leverfunctiestoornissen

Nierfalen

Symptomatisch galsteenlijden

Hypofysebestraling in de voorgeschiedenis

Zwangerschap

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-12-2011
Aantal proefpersonen:	10
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:	Sandostatine
Generieke naam:	Octreotide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-04-2012

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-08-2012

Soort: Amendement

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: 20862

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2011-003264-77-NL
CCMO	NL37105.078.11