

Het effect van dexamethason op de biodistributie van [3-N-11C-methyl]temozolomide in patiënten met een glioblastoma multiforme

Gepubliceerd: 18-07-2012 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

(1) Bepalen van het effect van DXM op de biodistributie en kinetiek van [11C]temozolomide in GBM patiënten. (2) Het effect van DXM op de cerebrale blood flow. Als er een effect is: (3) Het effect van blood flow in de hersenen op de [11C]temozolomide...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON37565

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Effect van dexamethason op de biodistributie van [11C]temozolomide

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

glioblastoma multiforme en kwaadaardige hersentumor

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: biodistributie, dexamethason, glioblastoom, temozolomide

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De invloed van dexamethason op de biodistributie van [11C]temozolomide in de hersenen.

Secundaire uitkomstmaten

1) Bepalen van de plasma kinetiek van [11C]TMZ in mensen, inclusief het bepalen van de aanwezigheid van radioactieve metabolieten.

2) Het effect van DXM op cerebrale blood flow bestuderen.

3) Als er een effect is van DXM op de cerebrale blood flow dan gaan we de relatie tussen veranderingen in cerebrale blood flow en [11C]temozolomide opname in de hersenen en meer specifiek tpv de hersentumor bestuderen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Radiotherapie en temozolomide chemotherapie zullen naar verwachting de komende decade(s) de ruggengraat van de behandeling blijven voor patienten met een glioblastoma multiforme (GBM) en waarschijnlijk ook voor patienten met andere subtypen van gliomen. Naast (chemo-)irradiatie en adjuvante temozolonide (TMZ) kuren, wordt de meerderheid van de glioopatients behandeld met corticosteroiden om peritumoraal oedeem te voorkomen, en ongeveer de helft van de patienten gebruikt anti-epileptica, zoals levetiracetam.

Ook al worden interacties tussen TMZ en diverse soorten medicijnen verondersteld, zijn er haast geen kwantitatieve data beschikbaar op dit gebied. Corticosteroiden, zoals dexamethason (DXM), worden verondersteld de

concentraties van andere medicatie in de hersenen te beïnvloeden, waaronder TMZ, bijvoorbeeld d.m.v. het veroorzaken van een grote afname van de permeabiliteit van de bloed-hersen barriere. Ten tweede beïnvloedt DXM trans- en paracellulaire pathways die transport van medicatie over de bloed-tumorbarriere reguleren. Ten derde verhoogt DXM P-gp en BCRP- gemedieerde efflux van substraten t.p.v. de bloed-hersenbarriere. Een verscheidenheid aan cytostatische medicatie en vele soorten anti-epileptica zijn substraat van P-gp. Dus interactie tussen TMZ, corticosteroiden en anti-epileptica op het niveau van P-gp kunnen de TMZ concentratie in de hersenen en in het tumorweefsel beïnvloeden, waardoor de effectiviteit van TMZ kan afnemen. Meer kennis is nodig wat betreft de biodistributie van TMZ, want dit zal de behandeling verder kunnen verbeteren, doordat de dosering van TMZ zou kunnen worden aangepast, als bijvoorbeeld, tegelijkertijd corticosteroiden voorgeschreven worden.

Positron Emissie Tomografie (PET) biedt de mogelijkheid om de biodistributie en farmacokinetiek van medicatie zoals TMZ te bepalen. Om die reden is PET het ideale instrument om het effect van co-medicatie zoals DXM op TMZ te kwantificeren. Eerdere studies hebben laten zien dat PET scans met [11C]temozolomide geschikt zijn om de TMZ concentratie te analyseren en te voorspellen, om zodoende het meest optimale doserings schema van TMZ te bepalen. Als we in staat zijn om de effecten van corticosteroiden op de [11C]temozolomide kinetiek tpv het GBM te visualiseren en kwantificeren, dan zou dit kunnen bijdragen aan het optimaliseren van behandelingschema's. Daarnaast is het belangrijk om het effect van DXM op de cerebrale blood flow te bepalen, aangezien studies niet conclusief zijn op dit gebied.

Doel van het onderzoek

(1) Bepalen van het effect van DXM op de biodistributie en kinetiek van [11C]temozolomide in GBM patienten. (2) Het effect van DXM op de cerebrale blood flow. Als er een effect is: (3) Het effect van blood flow in de hersenen op de [11C]temozolomide hersenopname.

Onderzoeksopzet

Single-centrum haalbaarheidsstudie in mensen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Een gift van 10mg dexamethason tussen de ochtend- en middag scan sessie.

Inschatting van belasting en risico

1) Stralingsbelasting, 1.4mSv per [11C]temozolomide PET scan en 0.5mSv per [15O]waterscan, 0.25mSv per low-dose hersen CT (totaal: 4.3mSv). 2) Reactie op de radiotracer of op eenmalige gift DXM 3) Intraveneuze - en intra-arteriele

cannulatie 4) Bloedafname

1) Ter vergelijking, de achtergrondstraling in Nederland is 2.0-2.5mSv/jaar. De totale stralingsbelasting valt binnen de normen die in Nederland gelden voor extra stralingsbelasting. 2) De hoeveelheid toegediende [11C]temozolomide is verwaarloosbaar. Bijwerkingen van tracerdoseringen zijn niet eerder gerapporteerd. Risico's op bijwerkingen van een eenmalige gift DXM zijn klein. De meeste patiënten zullen in het verleden DXM gebruikt hebben en patiënten met grote bijwerkingen (zie exclusiecriteria) zullen worden geexcludeerd. 3) Er is een heel klein risico op infectie of bloeding geassocieerd met intraveneuze en intra-arteriele catheters, welke worden voorkomen door de juiste technieken toe te passen 4) Bijwerkingen m.b.t. bloedafname zal geminimaliseerd worden door alleen personen te includeren met een Hb (hemoglobine) gehalte > 8 mmol / liter ten tijde van de PET scan (voor mannen) en > 7.5 mmol / liter (voor vrouwen). Er zal niet meer dan 300ml bloed worden afgenomen in totaal gedurende het onderzoek (PET scan dag en screening vooraf).

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HZ
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HZ
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)

- Histopathologisch bevestigde diagnose van GBM
- Resttumor op post-irradiatie follow-up MRI
- Leeftijd tussen 18-70 jaar
- KPS > 60
- Laboratorium bevindingen:
 - Bloedplaatjes > 100 x 10⁹/l
 - Hb > 8 mmol \ liter ten tijde van screening voor mannen en > 7.5 mmol \ liter voor vrouwen
 - Neutrofielen > 1.5 x 10⁹/L
- Lever- en nierfunctie: serum creatinine level < 1.5 maal de bovenlimiet van normaal, leverfunctie waarden < 3 maal de bovengrens van normaal
- Geen DXM gebruik (ten tijde van studie)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Iedere klinisch significante afwijking van een klinische laboratorium test, met uitzondering van de waarden die hierboven (bij inclusie criteria) genoemd worden.
- Subjecten die de afgelopen 30 dagen een experimenteel medicijn gebruikt hebben, of bij wie dit gepland staat.
- Psychiatrische of neurologische aandoening anders dan dan GBM met of zonder epilepsie
- Geschiedenis van alcohol- en/of middelenmisbruik (DSM-IV criteria)
- Stollingsstoornis in de voorgeschiedenis
- Claustrofobie
- Afwijkingen op MRI anders dan GBM (en gerelateerde afwijkingen zoals oedeem) en/ of afwijkingen op MRI anders dan witte stofafwijkingen of een incidentele kleine lacunaire lesie zonder klinische diagnose
- Metale objecten in het lichaam
- Gebruik van antitrombotica of ASA
- Gebruik van medicijnen die P-gp substraat zijn anders dan anti-epileptica
- Geplande operatie binnen 6 weken
- Zwangerschap of borstvoeding
- Elk van de volgende contra-indicaties voor DXM:
 - Overgevoeligheid voor 1 van de actieve bestanddelen of toevoegingen
 - Ulcus ventriculi of ulcus duodeni

- Actieve infectie: viraal, systemisch schimmel infectie, parasitaire infecties, tropische worm infecties
- Recente vaccinatie met een levend verzwakt virus
- Anamnestic overgevoeligheid voor sulfiet
- Voorgeschiedenis van glucocorticoid-geïnduceerde myopathie
- Diabetes mellitus (type 1 or 2)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-03-2012

Aantal proefpersonen: 12

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: [3-N-11C-methyl]temozolomide

Generieke naam: [3-N-11C-methyl]temozolomide

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: dexamethason

Generieke naam: dexamethason

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	18-07-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2011-005500-16-NL
CCMO	NL38760.029.11