

De fysiologie van de glucagon-like peptide-1 receptor expressie bij patienten met endogene hyperinsulinisme: correlatie met histopathologie

Gepubliceerd: 18-11-2015 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het primaire doel is het onderzoeken van de in vivo en ex vivo expressie en distributie van de GLP-1R in de pancreas van kinderen (

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Endocriene aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42359

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GLP-1-CHI

Aandoening

- Endocriene aandoeningen, congenitaal
- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

CHI, congenitale hyperinsulinisme

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Nucleaire geneeskunde en radiologie

Overige ondersteuning: Europese Unie in het kader van een FP7 research project (BetaCure no 602812)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: beta cellen, CHI, PET

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De expressie en distributie van de GLP-1R in de pancreas van kinderen (<16 jaar) met bewezen endogene congenitale hyperinsulinisme door vergelijken van 68Ga-NODAGA-exendin 4 PET/CT beelden met autoradiografie en histologie uitgevoerd op weefsels verworven tijdens de operatie.

Secundaire uitkomstmaten

- Vergelijking van de sensitiviteit van 68Ga-NODAGA-exendin 4 PET/CT en 18F-DOPA PET/CT voor de pre-operatieve localisatie van focale CHI en maken van onderscheid tussen focale en diffuse CHI.
- Analyse van de kinetiek van de opname van de radioactieve tracer in de pancreas van CHI patienten.
- Vaststellen van de minimale te injecteren dosis van 68Ga-NODAGA-exendin 4 nodig voor accurate beeldvorming
- Vaststellen van de effectieve stralingsdosis ontvangen door de kinderen die geïnjecteerd zijn met de berekende minimale dosis 68Ga-NODAGA-exendin 4.
- Bepalen van de veiligheid (bijwerkingen) van 68Ga-NODAGA-exendin 4 als vergeleken met 18F-DOPA
- Berekenen en vergelijken van de variabiliteit tussen observeerders van

68Ga-NODAGA-exendin 4 PET/CT en 18F-DOPA PET/CT

- Evaluatie van de klinische uitkomstparameters (laboratoriumparameters (glucose) en dosering van medicatie) na de operatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

We denken dat we de gevoeligheid en specificiteit kunnen verbeteren van pre-operatieve beeldvorming voor de localisatie van focale lesies in congenitale hyperinsulinisme en het maken van onderscheid tussen diffuse en focale congenitale hyperinsulinisme. Dit door gebruik te maken van een nieuwe tracer die bindt aan de glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R): 68Ga-NODAGA-exendin-4.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is het onderzoeken van de in vivo en ex vivo expressie en distributie van de GLP-1R in de pancreas van kinderen (<16 jaar) met bewezen endogene hyperinsulinisme die kwalificeren voor chirurgie gebaseerd op reactie op behandeling met medicatie en genetische analyse (alleen patiënten met genetisch bewezen diffuse CHI zullen geexcludeerd worden). 68Ga-NODAGA-exendin-4 PET/CT beelden zullen vergeleken worden met autoradiografie en histologie uitgevoerd of weefsels die verworven zijn bij de operatie.

Onderzoeksopzet

Multicenter prospectieve beeldvormings (pilot) studie waarin we GLP-1R beeldvorming vergelijken met de standaard-beeldvormingstechniek voor pre-operatieve beeldvorming in patiënten met CHI.

Onderzoeksproduct en/of interventie

68Ga-exendin PET/CT scan

Inschatting van belasting en risico

Injectie van de radioactief gelabelde tracer zou kunnen resulteren in misselijkheid en hoofdpijn, zoals gerapporteerd voor (zeer hoge doses (10-100 ug)) Byetta® in therapie-studies. Hiernaast is een afname in bloedsuikerniveaus

(0.8-2.1 mmol/l) beschreven na injectie van 8-14 ug ^{111}In -DTPA-exendin 4 in patiënten met volwassen hyperinsulinemische hyperglycemie (AHH). Van belang, regelmatig monitoren van glucose concentraties leidde tot geen serieuze episodes van hypoglycemie. Daarom verwachten wij geen bijwerkingen bij injectie van 0.032 ug/kg van het radioactief gelabelde exendin. Patiënten zullen toch zorgvuldig in de gaten gehouden worden, vooral omdat de compound nog niet eerder gebruikt is in kinderen. Verder zal een profylactisch glucose-infuus 15 minuten voor toediening van het radioactief gelabelde exendin gestart worden. De verwachte stralingsdosis zal niet hoger zijn dan 13.2 mSv in pasgeboren kinderen en neemt snel af met leeftijd. In relatie tot het verwachte voordeel voor diagnostische beeldvorming door het verbeteren van pre-operatieve niet-invasieve vaststelling van het type CHI en de lokalisatie van de focus van zieke beta cellen met hogere sensitiviteit en specificiteit en het daaruit volgende impact op de behandeling van CHI, is deze stralingsbelasting acceptabel. Vooral wanneer meegenomen wordt dat de huidige moeilijkheden bij pre-operatieve lokalisatie van focale CHI resulteert in aanzienlijke morbiditeit van de chirurgische ingreep die ervoor zorgt dat deze kinderen ernstige bijwerkingen ervaren en de rest van hun leven afhankelijk blijven van medicatie.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Geert Grooteplein-Zuid 10
Nijmegen 6500 HB
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Geert Grooteplein-Zuid 10
Nijmegen 6500 HB
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Biochemisch en klinisch bewezen endogeen congenitale hyperinsulinisme
- Reageert niet op behandeling met medicatie (diazoxide)
- Indicatie voor 18F-DOPA PET/CT gebaseerd op mutatieanalyse
- Standaardbeeldvorming (18F-DOPA PET/CT) niet langer geleden dan 8 weken
- < 16 jaar oud
- Toestemmingsverklaring getekend door ouder of verzorgers van de patient

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Genetisch bewezen diffuse CHI (presenteert met homozygote of compound heterozygote ABCC8/KCNJ11 mutatie)
- Berekende kreatinineklaring lager dan 40 ml/min
- Bewezen andere kwaadaardigheden dan insuline-producerende tumoren door middel van conventionele beeldvorming (verdachte lever, bot- of longlesies gebaseerd op CT)
- Leeftijd > 16 jaar
- Geen getekend toestemmingsformulier

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

Type: Interventie onderzoek

Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
(Verwachte) startdatum:	01-01-2016
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	68Ga-NODAGA-exendin-4
Generieke naam:	NVT

Ethische beoordeling

Afgewezen	
Datum:	29-10-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2015-002692-18-NL

NL54275.000.15