

Pilot studie: Toxiciteit van oestradiol als adjuvante endocriene behandeling van lokaal beperkte prostaatkanker.

Gepubliceerd: 20-02-2014 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Analyseren van de veiligheid van oestradiol als adjuvante endocriene behandeling bij radiotherapie bij lokaal gevorderde prostaatkanker.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, mannelijk
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50312

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

OAT - Oestradiol adjuvant onderzoek

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, mannelijk
- Prostaataandoeningen (excl. infecties en ontstekingen)

Synoniemen aandoening

prostaatcarcinoom, Prostaatkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Stichting Achmea Gezondheidszorg

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Adjuvante endocriene behandeling, Lokaal beperkte prostaatkanker, Oestradiol, Toxiciteit

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Incidentie van cardiovasculaire incidenten (aantal cardiovasculaire incidenten per 100 patiëntjaren).

Secundaire uitkomstmaten

- Nakomen van het gebruik van de studiemedicatie (gemeten door bepaling van het serum oestradiol tijdens iedere visite)
- Incidentie van endocrien gerelateerde bijwerkingen
- Veranderingen in de metabole serum parameters (lever functie (SGOT, SGPT, bilirubine), endocrien (oestradiol, testosteron, PSA), lipiden profiel (HbA1c, cholesterol, HDL).
- Tijd tot het bereiken van testosteron castratieniveau (tijdens de run-in periode, testosteron * 1.7 nmol/L).
- Kwaliteit van leven (EORTC QC 30, PR25, algeheel)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Endocriene behandeling is de standaard behandeling bij gemetastaseerde prostaatkanker. In de afgelopen drie decennia is chemische castratie verkozen boven chirurgische castratie. De huidige optie bestaan voornamelijk uit het gebruik van relatief dure LHRH agonisten vanwege de gunstigere incidentie van thrombo-embolische bijwerkingen in vergelijking met oestrogenen. [1] Het gebruik van LHRH agonisten wordt echter geassocieerd met langetermijn toxische effecten, waaronder osteoporose en nadelige metabole veranderingen. Het gebruik

van parenterale oestrogenen wordt momenteel onderzocht in de PATCH-trial. Recent zijn de intermediaire langetermijn effecten van transdermale oestradiol toediening bij mannen die continue androgeendeprivatie nodig hebben, gepubliceerd. De thrombo-embolische complicaties die zijn geassocieerd met transdermale toediening van oestrogenen lijken gelijk te zijn aan die van LHRH agonisten in deze gerandomiseerde studie. [1] Omdat bij parenterale toediening van oestrogenen de entero-hepatische circulatie wordt omzeild, is deze manier van toedienen geassocieerd met een afgenomen incidentie van cardiovasculaire toxiciteit in vergelijking met orale oestrogenen. [2] De recent gewijzigde prostaatkankerrichtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Urologie geeft aan dat, hoewel parenterale behandeling met oestrogenen veilig zou kunnen zijn bij patiënten zonder cardiovasculaire risicofactoren, verder onderzoek nodig is voordat deze behandeling als standaardzorg kan worden aangemerkt. [3] Behandeling met oestrogenen wordt echter al regelmatig voorgeschreven door Nederlandse urologen (onder wie de urologen die deelnemen aan het huidige onderzoek) als androgeendeprivatie bij patiënten met prostaatkanker, ook in de vroege fase van de ziekte. Behandeling met oestrogenen wordt vergoed door de ziektekostenverzekeraars.

Tijdens de studie zal worden onderzocht of transdermaal toegediende oestrogenen in de vroege fase van prostaatkanker, dat is als adjuvante endocriene behandeling tijdens de curatieve behandeling van lokaal gevorderde prostaatkanker, mogelijk minder toxisch is in vergelijking met de standaard chemische castratie.

1. Langley, R.E., et al., Cardiovascular outcomes in patients with locally advanced and metastatic prostate cancer treated with luteinising-hormone-releasing-hormone agonists or transdermal oestrogen: the randomised, phase 2 MRC PATCH trial (PR09). *Lancet Oncol*, 2013. 14(4): p. 306-16.
2. Turgeon, J.L., et al., Hormone therapy: physiological complexity belies therapeutic simplicity. *Science*, 2004. 304(5675): p. 1269-73.
3. Reijke, T.M.d., Richtlijn Prostaatkarcinoom, 2013: Oncoline.

Doel van het onderzoek

Analyseren van de veiligheid van oestradiol als adjuvante endocriene behandeling bij radiotherapie bij lokaal gevorderde prostaatkanker.

Onderzoeksopzet

Deze pilotstudie is een multicenter, open label, niet gerandomiseerde interventiestudie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tijdens een run-in periode van ongeveer drie maanden zullen de deelnemers per keer vier pleisters voor transdermale toediening van oestradiol (100 >g per 24 uur) opplakken en deze twee keer per week vervangen. Na de run-in periode (als een castratieniveau van testosteron (1.7 nmol/l of lager) is bereikt), zal worden overgegaan op drie pleisters die twee keer per week zullen worden verwisseld. Deelnemers worden gedurende een periode van twee jaar behandeld met oestradiolpleisters.

Inschatting van belasting en risico

De belasting gerelateerd aan deelname in de studie bestaat uit twee extra visites tijdens week 0 en 4 (run-in periode), het invullen van vragenlijsten tijdens 7 visites en de afname van extra bloedmonsters voor analyse van hormoon en gerelateerde metabolieten en/of veiligheidsbepalingen (8.5 * 25 ml per afname, 8 keer). Gewicht en bloeddruk worden 7 keer bepaald. Verder worden geen lichamelijke onderzoeken of testen gedaan.

De bijwerkingen die zijn te verwachten op basis van informatie uit de PATCH trial zijn:

- Cardiovasculair (thrombo-embolie): 5%
- Gynaecomastie: 75% (verschillende gradaties)
- Opvliegers: 25%
- Dermatologische problemen: 42%

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
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) Mannen * 18 jaar.
- 2) Lokaal gevorderde prostaatkanker.
- 3) Geslecteerd om minstens twee jaar te worden behandeld met adjuvante endocriene therapie en uitwendige bestraling.
- 4) Getekend toestemmingsformulier.
- 5) Serum testosteron serum > 6 nmol/l.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Patiënt wordt momenteel of is in de afgelopen zes maanden behandeld met endocriene therapie (5-alpha reductase remmers zijn toegestaan).
- 2) Radiologisch bevestigde diep veneuze trombose of pulmonaire embolie in de voorgeschiedenis.
- 3) Cerebrovasculair aandoening (TIA or CVA) in de afgelopen 6 maanden.
- 4) Coronaire hartziekte in de afgelopen 6 maanden.
- 5) Instabiele angina pectoris in de afgelopen 6 maanden.
- 6) Congenitale thrombofiele aandoeningen.
- 7) Thrombolitische aandoening in de afgelopen 6 maanden.
- 8) Hartfalen, gedefinieerd als NYHA klasse >2.
- 9) Hypertensie (niet gecorrigeerd door medicatie) >160/100 mmHg. Als ofwel de systolische ofwel de diastolische waarde hoger is dan deze warden, komt de patiënt niet in aanmerking voor deelname.
- 10) Suboptimaal gereguleerde diabetes mellitus of de novo diabetes mellitus, gedefinieerd als HbA1c > 6,5% (48 mmol/mol).
- 11) Rheumatoïde artritis.
- 12) Verstoorde nierfunctie, gedefinieerd als GFR < 30 ml/ min/1,73 m²
- 13) Acuut leverfalen of afgenomen leverfunctie die zich uit in verhoogde serum parameters (SGOT, SGPT, bilirubine > 2.5 keer de normaalwaarde).

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 08-09-2014

Aantal proefpersonen: 200

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Estradiol Sandoz pleister

Generieke naam: Oestradiol

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-02-2014

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-06-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2015
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: 20250

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2013-005479-42-NL
CCMO	NL47698.078.14
OMON	NL-OMON20250