

Invloed van aminobisfosfonaten en statinen op circulerende Vgamma9Vdelta2-T cellen

Gepubliceerd: 26-03-2010 Laatst bijgewerkt: 02-05-2024

Het doel van het huidige onderzoek is om bij patiënten die in verband met een ossaal gemetastaseerde maligniteit een indicatie hebben om intraveneus behandeld te gaan worden met een aminobisfosfonaat (a) het effect van deze aminobisfosfonaat...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Metastasen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36478

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ABP statinen studie

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

kanker, tumor

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: aminobisfosfonaten, statinen, Vgamma9Vdelta2 T cellen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Fenotypische (APC markers: CD1d, CD40, CD80, CD83, CD86, HLA-DR; activatie/memory markers: CD25, CD27, CD45RA, CD45RO, CCR7) en functionele (IFN-*, TNF-*, granzyme B) veranderingen in de circulerende Vy9Vd2-T cel populatie.
2. Optreden febriele respons.

Secundaire uitkomstmaten

n.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Vy9Vd2-T cellen zijn lymfocyten die een belangrijke rol spelen in de afweer tegen tumoren. Aangetoond is dat Vy9Vd2-T cellen door fosfoantigenen geactiveerd kunnen worden; meer recent is uit in vitro onderzoek gebleken dat ze daardoor antigeen presenterende eigenschappen kunnen verkrijgen. Aminobisfosfonaten worden bij verscheidene ossaal gemetastaseerde carcinomen elke 3-4 weken intraveneus toegediend om het aantal zogenaamde *skeletal related events* te verminderen. Ze kunnen echter door remming van het mevalonaatmetabolisme (resultierend in de accumulatie van endogene fosfoantigenen) ook leiden tot activatie van Vy9Vd2-T cellen. Aangezien uit in vitro onderzoek is gebleken dat statinen door remming van het mevalonaatmetabolisme juist leiden tot een verminderde productie van endogene fosfoantigenen, is het mogelijk dat statinen ook in vivo het stimulerende effect van aminobisfosfonaten op Vy9Vd2-T cellen remmen. Doel van het huidige onderzoek is om in meer detail de in vivo effecten van aminobisfosfonaat-therapie en de inhiberende effecten van het gelijktijdig gebruik van statinen op Vy9Vd2-T cellen te bestuderen. Dit is van belang aangezien er b.v. bij patiënten met een mammacarcinoom of een prostaatcarcinoom duidelijke aanwijzingen zijn dat aminobisfosfonaten door activatie van Vy9Vd2-T

cellen kunnen leiden tot klinisch relevante antitumor responsen. Remming van deze activatie door gelijktijdig gebruik van statinen zou in dergelijke gevallen ongewenst kunnen zijn.

Doel van het onderzoek

Het doel van het huidige onderzoek is om bij patiënten die in verband met een ossaal gemetastaseerde maligniteit een indicatie hebben om intraveneus behandeld te gaan worden met een aminobisfosfonaat (a) het effect van deze aminobisfosfonaat behandeling op het fenotype en de functie van circulerende Vy9Vd2-T cellen te bestuderen; en (b) te evalueren of dit effect geremd wordt door gelijktijdig gebruik van statinen.

Onderzoeksopzet

In totaal zullen 40 patiënten aan dit onderzoek deelnemen. De helft van de patiënten zal alleen intraveneus behandeld worden met het aminobisfosfonaat, de andere helft wordt tevens behandeld met een statine. Patiënten die reeds een statine gebruiken dienen dit te continueren, patiënten die nog geen statine gebruiken zal gevraagd worden of ze bereid zijn gedurende maximaal 5 weken een statine te gebruiken. Bij bereidheid hiertoe zal loting bepalen of patiënten worden behandeld met alleen een aminobisfosfonaat of een aminobisfosfonaat in combinatie met simvastatine 1dd 40 mg. In deze laatste groep zal simvastatine gedurende maximaal 5 weken worden gegeven (te starten 1 week vóór de eerste toediening van aminobisfosfonaat).

Bij elke patiënt zal op 4 momenten 20 ml bloed worden afgenomen ($t=0$, $t=24$ hr, $t=1$ week, $t=3-4$ weken (voorafgaand aan de 2e aminobisfosfonaat toediening)). Daarnaast zal de patiënten gevraagd worden de 2 dagen na de 1e toediening van het aminobisfosfonaat 3 keer per dag hun temperatuur te meten en te noteren. Temperatuurmeting wordt verricht omdat er een relatie lijkt te bestaan tussen het optreden van een febriele respons na toediening van aminobisfosfonaten en een activatie en expansie van Vy9Vd2-T cellen.

Uit het verkregen bloed zullen de perifere bloed mononucleaire cellen (PBMC) worden geïsoleerd. Met behulp van intra- en extracellulaire flowcytometrie zullen Vy9Vd2-T cellen vervolgens fenotypisch (APC markers: CD1d, CD40, CD80, CD83, CD86, HLA-DR; activatie/memory markers: CD25, CD27, CD45RA, CD45RO, CCR7) en functioneel (IFN-*, TNF-*, granzyme B) worden gekarakteriseerd. Daarnaast zal op de genoemde tijdstippen de frequentie van CD3+, CD4+, CD8+ T cellen, NK cellen, B cellen, iNKT cellen, CD4+CD25+ regulerende T cellen, en circulerende dendritische cellen worden bepaald.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met simvastatine bij patienten die een indicatie hebben om met een

aminobisfosfonaat behandeld (te gaan) worden ivm een ossaal gemetastaseerde maligniteit.

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoek gaat gepaard met slechts geringe belasting (op 4 momenten bloedafname, 2 dagen 3 maal per dag temperatuurmeting). Een deel van de patienten zal gevraagd worden gedurende 4-5 weken het (voor hypercholesterolemie) zeer veel voorgeschreven medicament simvastatine (1 tablet 1 maal daags) te gebruiken. Aangezien er veel ervaring met simvastatine is opgedaan en de te verwachten kans op bijwerkingen relatief klein.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
1081 HV
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)

- patiënten met een ossaal gemetastaseerde maligniteit die een indicatie hebben om behandeld te gaan worden met een intraveneus aminobisfosfonaat
- WHO 0, 1, 2 performance status

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- WHO 3, 4 performance status
- voorafgaand of huidig gebruik van aminobisfosfonaten
- gebruik van immunosuppressiva (NSAID's zijn toegestaan)
- chemotherapie en/of radiotherapie in de 4 weken voorafgaand aan aminobisfosfonaat behandeling
- nierinsufficiëntie (klaring < 30 ml/min)
- leverenzymafwijkingen: -bilirubin > 1.5 keer ULN (upper limit of normal)
- ASAT of ALAT > 2.5 keer ULN (indien geen levermetastasen)
- ASAT of ALAT > 5 keer ULN (indien levermetastasen)
- gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers zoals itraconazol, ketoconazol, erytromycine, claritromycine, hiv-proteaseremmers of grapefruitsap is gecontra-indiceerd.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-11-2010
Aantal proefpersonen:	40

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Simvastatine
Generieke naam: simvastatine
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-03-2010
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-07-2010
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-08-2011
Soort: Amendement
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	EUCTR2010-018491-24-NL
CCMO	NL31295.029.10