

Nitroglycerine als sensibilisator bij de behandeling van niet kleincellig longkanker: een fase II studie

Gepubliceerd: 11-10-2011 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Het doel van dit wetenschappelijk onderzoek is om na te gaan of de overleving verbetert door toevoeging van nitroglycerine aan de huidige standaardbehandeling. Bijkomende doelen zijn om na te gaan wat het effect is van nitroglycerine op het tekort...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39504

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Nitroglycerine in NSCLC

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

niet-kleincellig longkanker, NSCLC

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: MAASTRO clinic

Overige ondersteuning: EU project Metoxia

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hypoxie, NSCLC, Nitroglycerine, Perfusie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Het aantonen van een toename van de 2-jaars overleving van 15 % (from 50% to 65 %) vs historische controle van de toevoeging van nitroglycerine aan radiotherapie ($\pm$ chemotherapy) van stage I-IV niet-kleincellig longkanker.

Secundaire uitkomstmaten

1. Het demonstreren van het effect van een nitroglycerine pleister op het vergroten van de tumor perfusie.
2. Het demonstreren van het effect van een nitroglycerine pleister op het vergroten van zuurstofinbreng in de tumor.
3. Toxiciteit (CTC AE 4.0).
4. Het evalueren van de mogelijke prognostisch waarde van perfusie CT en hypoxie-scans op behandeling met nitroglycerine bij NSCLC
5. Het evalueren de response op een 18-FDG PET CT scan 2,5 maand na het eind van de behandeling en het correleren van deze bevindingen met de pre-radiotherapie FDG/ hypoxie PET scans en perfusie CT's.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Onderzoek heeft tot nu toe laten zien dat het genezen van NSCLC moeilijk is. Een gebrek aan zuurstof in de tumor kan een van de redenen zijn waarom een tumor niet reageert op een behandeling. Dit gebrek aan zuurstof kan veroorzaakt worden door een te geringe bloedvoorziening van de tumor. Er bestaan

verschillende medicijnen die de bloeddoorstroming in weefsels verhogen en die al bij hart- en vaatziekten worden gebruikt. Een van de meest interessante producten om de bloedvoorziening in tumoren te verbeteren is nitroglycerine. Uit proefdier-onderzoek blijkt dat nitroglycerine de bloedvoorziening van tumoren verhoogt. Hierdoor worden de tumoren gevoeliger voor bestraling en voor chemotherapie. Dit komt omdat de medicijnen dan beter kunnen doordringen in de tumor.

In een groot fase II onderzoek werd de combinatie van chemotherapie en nitroglycerine al uitgetest. 120 patiënten met vergevorderde longkanker werden behandeld met chemotherapie of met een combinatie van diezelfde chemotherapie met een lage dosis nitroglycerine. De overleving van de mensen die een nitroglycerinepleister kregen tijdens hun chemotherapie was beter dan die van de patiënten die enkel met chemotherapie behandeld werden. Er werd in deze studie bovendien geen verhoogde kans op nevenwerkingen van de behandeling gezien.

De combinatie van nitroglycerinepleisters met bestraling is voorlopig nog niet uitgetest. Het doel van deze studie is dan ook om door het toedienen van nitroglycerine de bloedtoevoer in de tumor te verbeteren. De tumor is dan minder goed bestand tegen bestralingen en dus wordt het effect van de bestralingen groter

Omdat nitroglycerine mogelijk niet bij iedereen zal werken, willen we bijkomende onderzoeken uitvoeren. Deze onderzoeken moeten ons later toelaten enkel die patiënten met nitroglycerine te behandelen die daadwerkelijk een baat hiervan zullen hebben. 2 soorten scans worden hiervoor gebruikt: ten eerste een PET-CT scan met een product dat zuurstoftekort in de tumor kan aantonen. Dit product heet 18F-HX4. Vaak wordt dit onderzoek ook een *hypoxie-PET* genoemd. Ten tweede gebruiken we een CT scan met contraststof om de bloedvoorziening in de tumor te meten. Dit onderzoek heet een *dynamische contrast CT scan* of DCE-CT scan.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit wetenschappelijk onderzoek is om na te gaan of de overleving verbetert door toevoeging van nitroglycerine aan de huidige standaardbehandeling. Bijkomende doelen zijn om na te gaan wat het effect is van nitroglycerine op het tekort aan zuurstof in de tumor door 2 PET-CT scans met 18F-HX4 en op de bloedvoorziening van de tumor door 2 DCE-CT scans.

Onderzoekopzet

1. Extra scans:

Voor de start van de bestralingsreeks worden op 2 verschillende dagen extra

scans verricht. Deze scans vinden plaats in de week tot anderhalve week tijd die nodig is voor de technische voorbereiding van de bestralingsbehandeling.

Dag 1:

- ca. 14.30 uur: Dynamische contrast (DCE)-CT scan bij afdeling radiologie
Dit onderzoek duurt ca. 15 minuten.
- ca. 15 uur: injectie van 18F-HX4 op de afdeling Nucleaire Geneeskunde.
- ca 19 uur: Het maken van beelden van het ingespoten 18F-HX4. Voor het maken van de beelden moet u ca 20 minuten op het PET-CT toestel liggen.

Dag 3/4:

- Ochtend: Nitroglycerine pleister
- 14.30 uur: DCE CT scan bij afdeling radiologie
- 15.00 uur: Injectie van 18F-HX4 op de afdeling Nucleaire Geneeskunde
- 19.00 uur: Het maken van beelden van het ingespoten 18F-HX4. Daarbij moet u ca. 20 minuten op het PET-CT toestel liggen.

2. Extra behandeling:

Vanaf de eerste tot en met de laatste dag van de radiotherapie krijgt u dagelijks gedurende 12 uur (van 7 uur `s ochtends tot 19 uur `s avonds) een nitroglycerine-pleister (Transiderm Nitro 5). Deze pleister kunt u eenvoudig zelf aanbrengen en verwijderen. De mogelijke bijwerkingen van de pleister staan beschreven in de volgende paragraaf.

Ongeveer 2,5 maand na behandeling zal er bovendien een 18-FDG PET CT scan gemaakt worden. Deze beelden worden gecorreleerd aan de FDG/hypoxie PET-scans en perfusie CT scans.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Exact dezelfde voorbereidende onderzoeken gebeuren als voor de standaard behandeling. Bij deelname aan de studie vinden de volgende interventies plaats: Dag 1: - DCE CT - HX4-injectie - Statische HX4-PET scan 4 uur na injectie Dag 3 of 4: - Aanbrengen pleister - Dynamische DCE CT - HX4 injectie - Statische HX4 PET CT 4 uur na injectie Vanaf de eerste tot en met de laatste dag van de radiotherapie dagelijks gedurende 12 uur (van 7 uur `s ochtends tot 19 uur `s avonds) een nitroglycerine-pleister (Transiderm Nitro 5). Ongeveer 2,5 maand na behandeling een 18-FDG PET CT scan.

Inschatting van belasting en risico

Op basis van de huidige informatie zijn de te verwachten risico's tgv de toediening van HX4 minimaal. De bekende milde bijwerkingen, veroorzaakt door de PET-scan procedure of kneuzingen als gevolg van de IV-injectie, kunnen evenwel optreden.

Bij toediening van nitroglycerine, wordt er specifiek op gelet, dat patiënten

geen hypotensie hebben, om wat voor reden dan ook.

De voornaamste extra belasting verbonden aan deze studie bestaat uit 4 extra scans, verspreid over 2 dagen en de extra behandeling met de nitroglycerinepleister tijdens radiotherapie.

Elke extra CT of PET-scan betekent een extra stralingsbelasting door radiologische onderzoeken. De stralingsdosis opgelopen bij deze onderzoeken is echter verwaarloosbaar klein in vergelijking met de dosis die toegediend wordt bij een bestralingsbehandeling.

Elke contrasttoediening houdt de bekende risico's van allergie en nierfalen in, die over het algemeen laag zijn. Om het risico van een verminderde nierfunctie door injectie van het contrast gebruikt in de DCE-CT-scan te beperken, zitten er minimum 48 uur tussen de 2 DCE-CT-scans. Er zal u ook gevraagd worden om tussenin extra te drinken.

Nitroglycerine heeft als meest voorkomende bijwerkingen: hoofdpijn (60% van de patiënten), licht gevoel in het hoofd (6% van de patiënten), neiging tot flauwvallen (4% van de patiënten).

De combinatie van nitroglycerine met chemotherapie is bewezen veilig te zijn in een groot fase II onderzoek met 120 patiënten met longkanker. De duur van de overleving van de mensen behandeld met nitroglycerine en chemotherapie was bovendien merkkelijk beter dan die van de patiënten enkel behandeld met chemotherapie. De combinatie van nitroglycerine en bestraling werd nog nooit formeel onderzocht, hoewel vele patiënten nitroglycerine nemen tijdens een bestralingsbehandeling wegens hart- en vaatziekten. Deze patiënten kunnen tijdens de bestraling nitroglycerine gewoon blijven gebruiken en er zijn in de medische literatuur geen gevallen bekend waar een rechtstreeks verband gevonden werd tussen het gebruik van nitroglycerine en hevigere bijwerkingen van de bestraling. Maar omdat nitroglycerine de bloedtoevoer ook in gezond weefsel verhoogt, zou dit kunnen leiden tot een verhoogde stralingsgevoeligheid van normaal weefsel.

Contactpersonen

Publiek

MAASTRO clinic

Dr. Tanslaan 12
Maastricht 6229 ET
NL

Wetenschappelijk

MAASTRO clinic

Dr. Tanslaan 12
Maastricht 6229 ET
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)

- Niet-kleincellig longkanker, stadium Ib-IV
- (Stadium IV patiënten met oligometastatisch (1-4 metastasen) NSCLC worden regelmatig radicaal behandeld in de IKNL regio)
- Patiënten zijn niet geïncludeerd in de PET-Boost studie.
- WHO score 0-2
- Bereid en in staat om zich te houden aan de studievoorschriften
- 18 jaar of ouder
- In staat om schriftelijke toestemming te geven en toestemming gegeven voor registratie
- Geen recente (<3 maanden) ernstige hartaandoeningen (NYHA klasse>1) (congestief hartfalen, infarct)
- Geen radiotherapie tot 4 weken voor start studie
- Geen behandeling met andere onderzoeksgeneesmiddelen tot 4 weken voor start van de studie
- Geen bekende allergie voor nitroglycerine pleisters
- Geen bekende allergie voor contrast middelen gebaseerd op iodine
- Geen gebruik van vaso-dilators (calcium channel blockers, nitraten of 5-fosfodiesterase inhibitors)
- Geen symptomatische hypotensie
- Geen andere actieve maligniteit

- Geen chirurgie (behalve diagnostische procedures als bijv. mediostinoscopie) in de voorgaande 4 weken
- Adequate nierfunctie: gecalculeerde kreatinine klaring minimaal 60ml/min

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Het tegenovergestelde van het bovenstaande

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	20-12-2011
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	HX4
Generieke naam:	HX4
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nitroglycerine Pleister
Generieke naam:	nitroglycerine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-10-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-10-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-08-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-09-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-10-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-03-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-03-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	EUCTR2010-023120-24-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01210378
CCMO	NL34135.068.10