

PRolaCT - drie Multicenter Prolactinoom Gerandomiseerde Klinische Trials

Gepubliceerd: 12-03-2019 Laatste bijgewerkt: 22-02-2025

Het doel van dit onderzoek is te onderzoeken of een endoscopische, trans-sphenoidale operatie als eerstelijnsbehandeling (PRolaCT-1) of als gelijke tweedelijnsbehandeling na een korte (2-12 maanden, PRolaCT-2) of lange (>12 maanden, PRolaCT-3)...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Hypothalamus- en hypofyse-aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54709

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PRolaCT

Aandoening

- Hypothalamus- en hypofyse-aandoeningen
- Endocriene neoplasmata benigne
- Endocriene klieren therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

prolactine-producerend hypofyseadenoom, Prolactinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMw

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: behandeling, kwaliteit van leven, prolactinoom, remissie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deze studie zal twee primaire uitkomstmaten individueel onderzoeken, individueel voor de drie RCT's. De primaire uitkomstmaten zijn:

1. Kwaliteit van leven, gedefinieerd als de score op de "mental health-scale" van de SF-36, 12 maanden na randomisatie.
2. Remissie, gedefinieerd als een normaal prolactine (een prolactine onder de bovengrens van normaal zoals gedefinieerd door het laboratorium waar het is gemeten) zonder gebruik van een dopamineagonist, of een actieve zwangerschap die tot stand is gekomen terwijl er geen dopamineagonist werd gebruikt, 36 maanden na randomisatie.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten zijn:

- Remissie, volgens bovenstaande definitie, 27 en 60 maanden na randomisatie.
- Biochemische ziekte-controle, gedefinieerd als een normaal prolactine (een prolactine onder de bovengrens van normaal zoals gedefinieerd door het laboratorium waar het is gemeten), of een actieve zwangerschap, met of zonder gebruik van een dopamineagonist, gemeten 12 maanden na randomisatie.
- Terugkeer van het prolactinoom, gedefinieerd als terugkeer van de hyperprolactinemie zonder behandeling met een dopamineagonist in patiënten bij wie het prolactinoom onder controle was bij T=27, gemeten 36 en 60 maanden na randomisatie.

- Controle over klinische symptomen, gemeten 12, 27, 36 en 60 maanden na randomisatie en gedefinieerd als:
 - > afwezig zijn van psychische symptomen, gemeten met de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS); én
 - > afwezigheid van fysieke symptomen van een prolactinoom: galactorroe, hypogonadisme, regelmatige menstruatiecyclus (alleen bij vrouwen), verminderd libido, impotentie (alleen bij mannen), subfertiliteit, emotionele klachten, hoofdpijn, verminderde visus of gezichtsvelduitval.
- Krimpen van het prolactinoom op MRI 12 en 36 maanden na randomisatie gemeten als een afname in maximale diameter en een afname in totaal volume van de tumor, berekend volgen Cavalieri's principe ($\text{tumor volume} = \frac{4}{3} \times \pi \times (a \times b \times c)$).
- Normaal zijn/worden van de andere hypofyse-assen 12, 36 en 60 maanden na randomisatie:
 - > gonadale as, uitkomst op basis van FSH, LH en oestrogeen of testosteron
 - > schildklier as, uitkomst op basis van TSH en vrij T4
 - > corticoïde as, uitkomst op basis van nuchter cortisol en indien onderdrukt aanvullende CRH- of Synacthen-test
 - > groeihormoon as, uitkomst op basis van IGF-1 en aanvullende GH suppressie test of insuline-tolerantietest
 - > ADH-secretie, uitkomst op basis van serum natrium
- Het optreden van ongewenste effecten van de behandeling 12 en 36 maanden na randomisatie, verdeeld in:
 - > bijwerkingen van dopamineagonist, gemeten met de National Cancer Institute

Patient-Reported Outcomes of the Common Terminology Criteria

for Adverse Events (PRO-CTCAE*) een een aangepaste Impulse Control Disorder Questionnaire (ICD-Q); en

> complicaties van operatie, zoals beschreven in het ziekenhuisdossier of gerapporteerd als (S)AE: liquorlekkage, diabetes insipidus, SIADH, intradurale bloeding, meningitis, achteruitgang van het zicht of nieuwe uitval van hypofysefunctie.

- Kwaliteit van leven gemeten 12, 27, 36 en 60 maanden na randomisatie op basis van de andere sub-schalen (fysiek functioneren, rolbeperking door fysieke gezondheidsproblemen, lichamelijke pijn, algemene perceptie van gezondheid, vitaliteit, sociaal functioneren en rolbeperking door emotionele problemen) en twee component scores (voor fysieke gezondheid en mentale gezondheid) volgens de SF-36; en de "mental health scale" 27, 36 en 60 maanden na randomisatie.

- Ziektelast, gebaseerd op de bother-score, gemeten met de Leiden Bother & Needs Questionnaire (LBNQ) 12, 36 en 60 maanden na randomisatie.

- Kosten-effectiviteit berekend 12 en 36 maanden na randomisatie op basis van:

> Quality-of-Life adjusted life-years (QALY's), gebaseerd op de EQ-5D-5L, afgenomen op baseline en 6, 9, 12, 18, 24, 27, 30 en 36 maanden na randomisatie.

> Zorgkosten, gemeten met de iMTA Medical Consumption Questionnaire (iMCQ), afgenomen op baseline en elke 6 maanden daarna tot T=36.

en berekend op basis van kosten van de behandelingen volgens standaard tarieven.

> Ziekteverzuim, gemeten met de iMTA Productivity Costs Questionnaire

(iPCQ), afgenomen op baseline en elke 6 maanden daarna tot T=36.

Vanaf amendement 7 d.d. 19-11-2024 worden de kosteneffectiviteitsanalyses middels vragenlijsten niet meer verricht.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Volgens de internationale richtlijnen bestaat de eerstelijns behandeling van een prolactinoom uit behandeling met een dopamineagonist (zoals cabergoline). Operatief verwijderen van het prolactinoom wordt alleen toegepast bij patiënten met medicatie-resistente tumoren of een intolerantie voor de medicamenteuze therapie.

Hoewel medicamenteuze therapie bij de meeste patiënten leidt tot verbetering van de hyperprolactinemie, is er bij de minderheid van de patiënten sprake van remissie na 2 jaar behandeling. Dopamineagonisten moeten dus vaak langdurig gecontinueerd worden, terwijl ruim 40% van de patiënten, veelal psychische, bijwerkingen ervaart. Operatieve behandeling is in de laatste jaren steeds veiliger geworden. Een endoscopische trans-sphenoïdale operatie leidt bij minder dan 5% van de patiënten tot langdurige complicaties, maar bij de meerderheid van de patiënten wel direct tot genezing. Bij slechts een klein percentage van de patiënten keert het prolactinoom terug (zie ook pagina 8 van het protocol).

Onze hypothese is dat het eerder toepassen van een operatieve behandeling bij patiënten met een niet te groot, niet-invasief prolactinoom zal leiden tot een betere kwaliteit van leven, een hogere kans op remissie en een meer kosten-effectieve benadering dan de huidige standaard zorg. Dit zal worden onderzocht in 3 groepen prolactinoom patiënten: (1) nieuw gediagnosticeerd, (2) kortdurend behandeld met een dopamineagonist en (3) langdurig behandeld met een dopamineagonist, die in 3 individuele klinische trials gerandomiseerd zullen worden voor een endoscopische trans-sphenoïdale operatie of standaard zorg.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is te onderzoeken of een endoscopische, trans-sphenoïdale operatie als eerstelijnsbehandeling (PRolaCT-1) of als

gelijke tweedelijsbehandeling na een korte (2-12 maanden, PRolaCT-2) of lange (>12 maanden, PRolaCT-3) periode van voorbehandeling met een dopamineagonist, superieur is boven de huidige standaard zorg voor patiënten met een niet te groot, niet-invasief prolactinoom.

De twee primaire doelen van dit onderzoek zijn om dit te onderzoeken betreffende:

1. Kwaliteit van leven, gemeten met de "mental health-scale" van de SF-36, bij T=12 maanden.
2. Percentage patiënten in remissie, gedefinieerd als een normaal prolactine (een prolactine onder de bovengrens van normaal zoals gedefinieerd door het laboratorium waar het is gemeten) zonder gebruik van een dopamineagonist, of een actieve zwangerschap die tot stand gekomen is zonder gebruik van een dopamineagonist, bij T=36 maanden.

De secundaire doelen zijn het bovenstaande te onderzoeken betreffende:

- Percentage patiënten in remissie, volgens bovenstaande definitie, na 27 en 60 maanden.
- Biochemisch onder controle zijn van het prolactinoom, gedefinieerd als een normaal prolactine, of een actieve zwangerschap (met of zonder gebruik van een dopamineagonist) na 12 maanden.
- Percentage terugkeer van het prolactinoom na 36 en 60 maanden, gedefinieerd als een hyperprolactinemie zonder behandeling met een dopamineagonist in patiënten bij wie het prolactinoom onder controle was bij T=27 maanden.
- Het onder controle zijn van de klinische symptomen na 12, 27, 36 en 60 maanden, gedefinieerd als afwezig zijn van psychische symptomen, gemeten met de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), en fysieke symptomen van een prolactinoom.
- Krimpen van het prolactinoom op MRI na 12 en 36 maanden.
- Normaal zijn/worden van de andere hypofyse-assen na 12, 36 en 60 maanden.
- Het optreden van ongewenste effecten van de behandeling (bijwerkingen en/of complicaties) na 12 en 36 maanden.
- Kwaliteit van leven gemeten met alle sub-schalen van de SF-36 na 36 en 60 maanden.
- Ziektebelasting gemeten met de Leiden Bother & Needs Questionnaire (LBNQ) na 12, 36 en 60 maanden.
- Kosten-effectiviteit bij T=12 en T=36 maanden.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek bestaat uit 3 individuele, ongeblindeerde, multicenter gerandomiseerde klinische trials (RCT's). Deze RCT's zullen gelijktijdig, naast elkaar lopen. De drie RCT's waar dit onderzoek uit bestaat, zijn:

- RCT 1, ook genoemd PRolaCT-1, die endoscopische, trans-sphenoïdale operatie als eerstelijsbehandeling voor een nieuw-gediagnosticeerd, nog onbehandeld prolactinoom vergelijkt met standaard zorg.
- RCT 2, ook genoemd PRolaCT-2, die endoscopische, trans-sphenoïdale operatie

als vroege tweedelijns behandeling vergelijkt met standaard zorg in patiënten met een prolactinoom die kortdurend behandeld zijn met een dopamineagonist.

- RCT 3, ook genoemd PRolaCT-3, die endoscopische, trans-sphenoïdale operatie als tweedelijns behandeling vergelijkt met standaard zorg in patiënten met een persisterend prolactinoom na langdurige behandeling met een dopamineagonist.

Zoals beschreven in Amendement 6 d.d. 19-01-2024, worden de randomisatiearmen (PRolaCT-1,2,3) gesloten vanwege lage randomisatiebereidheid. Alle geschikte proefpersonen worden daarom geïncludeerd in de observationele arm (PRolaCT-O).

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten in de 3 interventiegroepen van de 3 RCT's zullen verwezen worden naar een neurochirurgisch expertisecentrum, waar zij uitgebreide voorlichting krijgen van een multidisciplinair team, bestaande uit neurochirurgen en endocrinologen met relevante ervaring, over de endoscopische, trans-sphenoïdale behandeling van een prolactinoom. Deze voorlichting zal verlopen aan de hand van een gestandaardiseerd informatieblad, maar er wordt uitgebreid ingegaan op de persoonlijke situatie van de patiënt. Uiteindelijk zal de patiënt, na goedkeuring van het multidisciplinaire team, de keuze krijgen de operatie te ondergaan of niet. De patiënten in de controlegroepen zullen de huidige standaard behandeling krijgen.

Inschatting van belasting en risico

Een belasting van dit onderzoek voor patiënten die gerandomiseerd worden in een van de interventiegroepen van de drie RCT's, is dat zij verwezen worden naar een neurochirurgisch expertisecentrum, wat voor veel patiënten niet het ziekenhuis in hun woonplaats zal zijn. Alle patiënten in de interventiegroepen zullen voor ten minste twee poliklinische bezoeken naar dit expertisecentrum moeten komen, maar onze ervaring is dat er gemiddeld 3-4 bezoeken nodig zijn voordat het multidisciplinaire team en de patiënt een goede afweging kunnen maken om wel of niet door te gaan met de operatie.

Indien gekozen wordt voor operatie, dan zal alle zorg rondom en na de operatie verlopen zoals dat nu standaard zorg is voor patiënten die een intolerantie voor de medicatie of een medicatie-resistent prolactinoom hebben. Patiënten worden een dag voor de operatie in het ziekenhuis opgenomen en blijven postoperatief 2-5 dagen opgenomen. Gedurende de eerste twee weken wordt een vochtbalans bijgehouden (door de patiënt zelf) en is er dagelijks contact, poliklinisch, telefonisch of per e-mail, afhankelijk van het herstel. Na deze twee weken worden de poliklinische bezoeken op basis van het verdere herstel langzaam afgebouwd. Uiteindelijk kan een deel van de patiënten terug verwezen worden naar het ziekenhuis in of dichtbij de woonplaats. Indien het multidisciplinaire team en/of de patiënt niet instemt met de operatie, dan zal de patiënt direct terug verwezen worden naar de eigen endocrinoloog of gynaecoloog.

Met uitzondering van de preoperatieve bezoeken aan de polikliniek van de interventiegroepen, zijn voor zowel de interventie- als controlegroepen alle momenten waarop klinische gegevens voor dit onderzoek verzameld worden, zo gekozen dat ze overeen komen met de reguliere momenten van klinische follow-up. Er zijn voor dit onderzoek in principe verder dus geen extra bezoeken aan de polikliniek noodzakelijk. Daarnaast zullen alle diagnostische onderzoeken, waaronder alle bloedonderzoeken, worden uitgevoerd in het kader van standaard zorg in de interventie- en controlegroepen. Voor deze studie wordt dus geen extra bloed afgenomen of extra bloedonderzoek verricht.

Alle patiënten die deelnemen aan dit onderzoek zal gevraagd worden op baseline en na 6, 9, 12, 18, 24, 27, 30, 36 en 60 maanden gevraagd worden een of een aantal vragenlijst(en) in te vullen die betrekking hebben op economische aspecten van ziekte, zoals zorggebruik en lichamelijk functioneren. Onze ervaring met de vragenlijsten die gebruikt gaan worden, is dat het invullen hiervan 10-30 minuten in beslag neemt en dat deze vragenlijsten niet als belastend worden ervaren. In aanvulling hierop, zal op baseline en na 12, 27, 36 en 60 maanden gevraagd worden een aantal vragenlijsten in te vullen die gaan over kwaliteit van leven en lichamelijke en psychische klachten en functioneren, waaronder het seksueel functioneren. Onze ervaring met deze vragenlijsten is dat het invullen hiervan ongeveer 30 minuten in beslag neemt. In totaal zijn er dus 5 momenten waarop meerdere vragenlijsten afgenomen worden, waarvan het invullen gemiddeld 30-60 minuten kost, en 5 momenten waarop enkele vragenlijsten worden afgenomen, wat gemiddeld 10-30 minuten kost.

De endoscopische operatie brengt een klein risico op complicaties met zich mee, maar uiteindelijk komt 80-90% van de endoscopisch geopereerde patiënten in langdurige remissie. Slechts 20-40% van de medicamenteus behandelde patiënten kan na 2 jaar behandeling stoppen met de dopamineagonist zonder dat het prolactine weer stijgt en er opnieuw klachten van de hyperprolactinemie optreden. De behandeling met een dopamineagonist moet dus vaak lang gecontinueerd worden, terwijl de, veelal psychische, bijwerkingen bij 40% van de patiënten optreden en bij 5-10% zelfs ernstig zijn. Wij denken dat de belasting van deelname aan dit onderzoek en een endoscopische operatie met een (klein) risico op complicaties opweegt tegen de hogere kans op remissie die het oplevert met daarbij de potentiële winst voor de patiënt als hij/zij geen bijwerkingen van langdurige medicamenteuze therapie (meer) hoeft te ervaren.

Uiteraard zullen de patiënten in de controlegroepen niet direct profiteren van de potentiële winst van dit onderzoek, omdat zij behandeld zullen worden volgens de huidige standaard. De belasting voor de controlegroepen is zo laag mogelijk gehouden doordat zij niet verwezen zullen worden naar een neurochirurgisch expertisecentrum. Wij denken echter dat de belasting van deelname aan dit onderzoek opweegt tegen de potentiële winst voor de patiëntenpopulatie.

Vanaf amendement 6 d.d. 19-1-2024 is er vanwege het stoppen van de randomisatie

armen géén risico meer voor deelname.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
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)

- Ten minst 18 jaar oud.
- Aanwezigheid van of een verleden van symptomen die passen bij de diagnose prolactinoom.
- Nieuwe, recente (PRolaCT-1) bekende diagnose van hyperprolactinemie,

gedefinieerd als tweemaal de bovengrens van normaal voor het laboratorium. Bij randomisatie is de hyperprolactinemie nog aanwezig of was een periode aanwezig in de 12 maanden voor studie-inclusie (PRolaCT-2 en PRolaCT-3).

- Geen duidelijke andere oorzaak voor de hyperprolactinemie, zoals medicijngebruik.
- Op MRI aanwezigheid van een duidelijke (persisterende) massa in de hypofyse met een maximale diameter die kleiner is dan 25mm en geen invasie van de sinus cavernosus, de kans op volledige resectie dient optimaal te zijn. Een representatieve MRI ten tijde van randomisatie is nodig, deze MRI zou niet ouder moeten zijn dan 12 maanden voor alle PRolaCT armen.
- In staat informed consent te tekenen of aanwezigheid van een proxy die uit naam van de potentiële proefpersoon kan tekenen.
- Een van de volgende criteria:
 - * PRolaCT-1: geen voorgaande behandeling voor prolactinoom;
 - * PRolaCT-2: behandeling met een dopamine agonist voor 2-12 maanden; of
 - * PRolaCT-3: Behandeling met een dopamine agonist voor >12 maanden

Zoals beschreven in Amendement 6 d.d. 19-01-2024, worden de randomisatiearmen (PRolaCT-1,2,3) gesloten vanwege lage randomisatiebereidheid. Alle geschikte proefpersonen worden daarom geïncludeerd in de observationele arm (PRolaCT-O).

Zoals beschreven in Amendement 7 d.d. 19-11-2024 worden deelnemers geworven voor alle voorbehandelingsduren (eerder PRolaCT-1,2,3) voor de observationele arm, resulterend in een totaal aantal deelnemers van 3x220 deelnemers=660 deelnemers.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Contra-indicatie voor een van beide behandel modaliteiten, zoals ernstige bijwerkingen voor cabergoline, contra-indicaties voor operatie of een duidelijke indicatie voor chirurgische resectie.
- Actieve zwangerschap ten tijde van studie-inclusie.
- Acromegalie.
- Eerdere radiotherapie in het gebied van de hypofyse.
- Ernstige nierinsufficiëntie (eGFR <30 ml/min).
- Onvoldoende begrip van de Nederlandse of Engelse taal.
- aanwezigheid van een andere medische aandoening die, naar mening van de behandelend arts, niet samen gaat met deelname aan een trial.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	21-06-2019
Aantal proefpersonen:	660
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2020
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-01-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-12-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-06-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-02-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-02-2025
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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
CCMO	NL63919.058.18