

Absorptie van sublinguaal fentanyl (Abstral) bij patienten met hoofdhalskanker die behandeld worden met curatieve chemo- of bioradiatie

Gepubliceerd: 18-12-2013 Laatste bijgewerkt: 23-04-2024

bestuderen van:- de invloed van mucositis op de absorptie van sublingaal fentanyl, bij patienten met hoofdhalskanker, die behandeld worden met chemo- of bioradiatie - de invloed van xerostomie op de absorptie van sublinguaal fentanyl- de relatie...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41370

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Absorptie van sublinguaal fentanyl

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

bioradiatie, chemoradiatie, hoofdhalskanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Prostrakan, Prostrakan, farmaceutisch bedrijf

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: abstral, farmacokinetiek, mucositis, sublinguaal fentanyl

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Auc, klaring

Secundaire uitkomstmaten

- bijwerkingen volgens CTC toxicity criteria
- mucositis gescoord volgens CTC en OMAS
- pijnscores gescoord volgens NRS (bij pt met pijn)
- xerostomie gescoord volgens GRIX

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patienten met hoofdhalshoofdkanker, die behandeld worden met agressieve behandelingsstrategieën zoals concurrente chemoradiatie met cisplatinum of radiatie met cetuximab, hebben een betere lokale tumorcontrole en een verbeterde overleving tov patiënten die alleen met radiotherapie worden behandeld. De gevolgen van deze behandeling met chemoradiatie en bioradiatie zijn mucositis gedurende de behandeling en atrofie en een droge mond na de behandeling. Tgv de huidige standaard behandeling, de meerderheid van de hoofdhalshoofdkankerpatiënten behandeld met chemoradiatie lijdt aan ernstige mucositis. In deze patiëntencategorie een mucositis score van 80% is gebruikelijk (mediaan). Mucositis leidt tot ernstige pijn, significant gewichtsverlies, nodig zijn van een sonde, ziekenhuisopnames en als gevolg daarvan toegenomen kosten. De patiënten die conventionele gefractioneerde radiotherapie krijgen (icm cisplatin) een mediane duur van 26 dagen van mucositis (WHO graad 3-4) wordt beschreven. De mediane tijd tot ernstige mucositis wordt beschreven tot 35 dagen. Zowel de radiotherapie dosis als de lokatie zijn gecorreleerd met de ernst en de duur van de mucositis. Cumulatieve doseringen in de mondholte minder dan 32 Gy waren geassocieerd met minder mucositis. Bij een dosis van 39Gy of meer er was vooral een langere duur van de mucositis.

Naast mucositis is ook xerostomie een groot probleem in hoofdhalsskankerpatienten behandeld met radiotherapie. Dit komt door bestraling van de speekselklieren. Xerostomie is het ergst 6 weken na het einde van de radiotherapie. Nadien verbetert xerostomie, in een study gedurende 5 jr follow up, maar keerde nooit terug naar base line.

Vanaf de 3e week van de radiotherapie wordt de orale pijn erger en is er meestal behoefte aan pijnstillers. Mucositis wordt nu steeds erger en is het ergst aan het einde van de radiotherapie behandeling. Ondanks de inzet van opioïden is de pijn niet altijd volledig onder controle.

Voor matige tot ernstige pijn opioïden zijn geïndiceerd. Internationale richtlijnen adviseren het gebruik van een combinatie van continue en immediate release producten. De laatste bij doorbraakpijn. Tgv de mucositis, en daardoor het slikken, kan orale medicatie pijnlijk zijn. Transdermale pleisters zoals de pleister met buprenorfine en fentanyl of subcutane toediening van morfine of fentanyl verdienen dan de voorkeur. voor de behandeling van doorbraakpijn zijn er verschillende immediate release producten beschikbaar zoals kortwerkend morfine, oxycontin en verschillende fentanyl producten.

Fentanyl is 1 van de meest gebruikte opioïden. Het is lipofiel en bindt sterk aan plasma eiwitten. Daarnaast is het sterker dan morfine. Het wordt vooral gemetaboliseerd in de lever. Het wordt geoxideerd tot de inactieve metaboliet norfentanyl door Cyp3A4. Minder dan 1% wordt gemetaboliseerd tot despropionyl-fentanyl, hydroxyfentanyl en hydroxynorfentanyl. Deze metabolieten zijn inactief. Fentanyl wordt vooral renaal geklaard. De meerderheid als metaboliet, ongeveer 10% onveranderd. Een klein deel wordt terugvinden in de ontlasting, vooral in de vorm van metabolieten.

Abstral is een sublinguale vorm van fentanyl en is 1 van de nieuwe immediate release producten. Abstral moet je onder de tong, in het diepste gedeelte, plaatsen. Het wordt geabsorbeerd door de mucosa. Het wordt goed verdragen door patienten, in een placebo-gecontroleerde studie.

Helaas is het onduidelijk of de absorptie van sublinguaal fentanyl wordt beïnvloed door mucositis. Sublinguaal fentanyl wordt geabsorbeerd door de mucosa. Na 10 minuten zijn de eerste plasmaspiegels meetbaar. De rest wordt geabsorbeerd door het maagdarmkanaal. Mediane Tmax is rond de 40minuten.

Sublinguaal fentanyl is niet getest bij patienten met mucositis. Buccale fentanyl is getest in patienten met milde mucositis (gr 1) in 2 kleine studies met in totaal 14 (7 patienten met mucositis) en 16 (8pt met mucositis). In beide studies werd 200mcg fentanyl gebruikt. In 1 studie waren de pt opioïd tolerant, in de andere hadden ze nooit eerder opioïden gebruikt. In geen van beide studies traden serious adverse events op. De studies toonden geen verschil in fentanyl concentraties bij de pt met en zonder mucositis. Behoudens de kleine sample-size was er ook alleen maar een vergelijking tussen patienten gemaakt (met of zonder mucositis) een geen intra-patient vergelijk. Daarnaast waren er slechts patienten met een graad 1 mucositis geïncludeerd. Het is onmogelijk om een directe conclusie te trekken uit deze zeer kleine studies,

over de absorptie bij mucositis, als je weet dat er een groot verschil zit in serum fentanyl concentraties tussen patienten. Daarnaast is het niet duidelijk of xerostomie de absorptie van abstral beïnvloed. Het advies is wel om bij een droge mond deze vooraf te bevochtigen.

In studies in vrijwilligers met buccaal en sublinguaal fentanyl werd er naltrexone toegediend als de dosis fentanyl hoger was dan 200mcg. Gelijktijdige toediening van naltrexone minimaliseert de opioid receptor gemedieerde effecten van fentanyl. Deze combinatie van medicatie beïnvloedt de farmacokinetiek van fentanyl niet, omdat fentanyl een substraat van CYP3A4 is en naltrexone niet. Buccal fentanyl doseringen van 100mcg en 200mcg, zonder toediening van naltrexone, gaven geen significante bijwerkingen. andere studies met buccaal fentanyl waren gedaan in opioid tolerante patienten.

Doel van het onderzoek

bestuderen van:

- de invloed van mucositis op de absorptie van sublinguaal fentanyl, bij patienten met hoofdhalsskanker, die behandeld worden met chemo- of bioradiatie
- de invloed van xerostomie op de absorptie van sublinguaal fentanyl
- de relatie tussen absorptie van sublinguaal fentanyl en de lokale radiotherapie dosis

Onderzoeksopzet

Het is een single center onderzoek. Het wordt uitgevoerd in het Erasmus MC kanker instituut. Patienten krijgen een sublinguale dosis van 200mcg abstral. Farmakinetiek metingen worden gedaan op 4 verschillende momenten: op of binnen 3 dagen voor start radiotherapie (T=0), 18-21 dagen na start radiotherapie (T=1), 39-42 dagen na start (T=2) en zes weken na het einde van de radiotherapie (T=eind).

Farmacokinetiek samples worden afgenomen voor toediening van de abstral en 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 180 en 360 minuten na toediening van de Abstral.

Radiotherapie: patienten worden bestraald met 70 Gy op de primaire tumor en klinisch positieve lymfeklieren (35 fracties van 2 Gy, in een periode van 7 wk). aangedane lymfeklieren worden bestraald met minimaal 46 Gy. De radiotherapie dosis in het sublinguale gebied wordt gemeten door de radiotherapeut.

Patiënten die behandeld worden met cisplatin blijven gedurende 24 hr in het ziekenhuis. Cisplatin (100mg/m²) is opgelost in NaCl 3% en wordt gegeven in 3 hr. Anti-emetica profylaxe bestaat uit aprepitant 125 mg plus iv dexamethason 10mg en granisetron iv 1mg op de eerste dag 15 min voor toediening van de cisplatin. Gevolgd door aprepitant oraal (80mg) en dexamethason oraal (6mg) 1x daags op dag 2 en 3. En nog een maal dexamethason 6 mg op dag 4. Patienten worden gepre- en post hydreerd met glucose 2.5%, NaCl .045% in combinatie met

kaliumchloride gedurende 24 hr.

Patiënten die behandeld worden met cetuximab blijven gedurende 4 hr in het ziekenhuis. Patiënten krijgen een oplaaddosis van 400 mg/m² i.v. een week voor start van de radiotherapie en dan zeven weken 250 mg/m² i.v. gelijk met de radiotherapie. De eerste gift van 250 mg/m² is gelijk met de start van de radiotherapie. Voor anti-allergie profilaxe krijgen patiënten clemastin 1 mg voor de toediening van de cetuximab.

Pijnscores worden alleen bijgehouden als bij pt bij start van de PK sampling pijn heeft. Deze patienten wordt 1 hr na inname van de abstral opnieuw naar een pijnscore gevraagd. Pijn wordt gescoord volgens de NRS.

Algemene toxiciteit wordt gescoord voor de farmacokinetiek sampling en 1 hr na de toediening van Abstral. Dit wordt gescoord volgens de CTC toxicity criteria.

Mucositis wordt gescoord volgens de CTC criteria en volgens de Oral Mucositis Assessment Scale (OMAS).

Xerostomie wordt gescoord volgens de Groningen Radiotherapie Geïnduceerde Xerostomie vragenlijst (GRIX). Dit is een gevalideerde vragenlijst.

Als patienten pijnmedicatie nodig hebben, zij kunnen alle opioïden krijgen, behalve fentanyl producten. Bij continue pijn kan een buprenorfine pleister overwogen worden, of oxycontin icm oramorph oraal of evt een subcutane morfine pomp. Als fentanyl absoluut noodzakelijk is, dan moeten patienten off-study.

Naltrexone is beschikbaar voor gebruik in zeldzame gevallen van ernstige bijwerkingen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- sublinguale toediening van Abstral

Inschatting van belasting en risico

laag risico

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Groene Hilledijk 301
Rotterdam 3075 EA
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Groene Hilledijk 301
Rotterdam 3075 EA
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 hoofdhalsskanker waarvoor behandeling met chemoradiatie of radiotherapie in combinatie met cetuximab biotherapie
- informed consent
- leeftijd ouder of gelijk aan 18
- geen ernstige psychiatrische ziekte, verwardheid of mentale retardatie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- gebruik van fentanyl 1wk voor inclusie in the studie (andere opiaten mogen wel)
- intolerantie voor opioïden
- eerdere allergische reactie op opioïden
- het gebruik van cytochrome P450 (CYP) inhibitors of inducers is op zich geen contra-

indicatie. Maar de pt moet dit gebruik niet veranderen gedurende de sampling periode.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 05-12-2014

Aantal proefpersonen: 13

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Abstral

Generieke naam: Fentanyl

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-12-2013

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-04-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2015
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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2013-003707-18-NL
CCMO	NL46205.078.13