

Farmacokinetische studie van carboplatin na aanpassing van de dosering voor een hoog BMI, laag serum creatinine, en voor maximale renale klaring.

Gepubliceerd: 14-05-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

het primaire doel van de studie is bepaling van de mean prediction error (MPE) en de mean absolute prediction error (MAPE) van de AUC van carboplatin na doseren volgens het nieuwe doseeralgoritme
Secundaire doelen zijn:- bepaling van de veiligheid...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON44328

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Prospectieve validatie van een alternatief doseeralgoritme van carboplatin

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

longkanker, ovariumkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ziekenhuisapotheek

Overige ondersteuning: Subsidie van Rijnstate Vriendenfonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cachexie, carboplatine, farmacokinetiek, obesitas

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

het primaire eindpunt van de studie is de mean prediction error en de mean absolute prediction error voor het behalen van de target AUC van carboplatin na doseren middels het nieuwe doseeralgoritme.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn verdere farmacokinetische parameters zoals halfwaardetijd, klaring, etc van carboplatin na doseren volgens het doseeralgoritme, en de relatie tussen de klaring van carboplatin en de serum cystatine C waarde, en de relatie tussen de klaring van carboplatin en de gemeten 24-uurs urine klaring.

verder zullen de bijwerkingen van de behandeling worden bijgehouden, en het aantal toxiciteits-gerelateerde ziekenhuisopnames, en het aantal dosisreducties van carboplatin als gevolg van toxiciteit

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Carboplatine is een veelvuldig gebruikt antikankermiddel voor de behandeling van onder andere niet-kleincellig longcarcinoom, kleincellig longcarcinoom, ovariumcarcinoom en slokdarmcarcinoom.

Omdat carboplatine grotendeels via de nieren wordt geklaard, wordt de dosering voor de individuele patiënt aangepast op basis van zijn of haar nierfunctie. Voor de berekening van de nierfunctie, en daarmee de dosering carboplatine, wordt wereldwijd de zogenaamde Cockcroft-Gault formule gebruikt. De Cockcroft formule is als volgt:

Glomerulaire filtratiesnelheid (GFS) = $(140 - \text{leeftijd}) \times \text{gewicht} / 0.815 / \text{serumcreatinine}$ (x 0.85 voor vrouwen).

Voor patiënten met een normaal gewicht en een normaal serumcreatinine kan deze formule zeer goed worden gebruikt, echter, in patiënten met overgewicht, of juist een heel laag serumcreatinine geeft de Cockcroft-Gault een significante overschatting van de nierfunctie. Bijvoorbeeld voor een mannelijke patiënt van 50 jaar, gewicht 120 kg en een serumcreatinine van 70 $\mu\text{mol/L}$, wordt op deze manier een GFS van 189 ml/min berekend. Echter, de maximale klaring in de mens is ongeveer 130 ml/min. Indien met deze overschatte nierfunctie wordt gerekend, krijgen deze patiënten een potentiële overdosering carboplatine, met als gevolg een verhoogd risico op ernstige toxiciteit. Tot op heden is er geen studie beschreven waarin de relatie tussen toxiciteit van carboplatine en overgewicht wordt onderzocht. Om deze reden is een eigen retrospectief onderzoek uitgevoerd in alle patiënten die in 2010 en 2011 in het Rijnstate ziekenhuis zijn behandeld met carboplatine. Het totaal aantal patiënten bedroeg 239. Patiënten werden in de vier WHO classificatie criteria opgesplitst voor ondergewicht (BMI < 18.5 kg/m²), normaal gewicht (BMI $\geq$ 18.5 en < 25 kg/m²), overgewicht (BMI $\geq$ 25 en < 30 kg/m²) en obesitas (BMI $\geq$ 30 kg/m²). In deze categorieën zaten respectievelijk 12, 115, 73 en 39 patiënten.

De incidentie van ernstige leukopenie (CTC graad 3-4) nam toe bij toenemende BMI (33%, 31%, 36% en 41%, van laagste naar hoogste BMI categorie, respectievelijk), net zoals ernstige (graad 3-4) neutropenie (42%, 50%, 51% en 54%, respectievelijk). Daarnaast was er toenemende incidentie van toxiciteits-gerelateerde ziekenhuisopname (25%, 37%, 36% en 46%, respectievelijk). Tevens hadden patiënten met hogere BMI vaker dosisreducties nodig als gevolg van toxiciteit (0%, 17%, 18% en 28%, respectievelijk). Deze studie geeft dus aan dat patiënten met overgewicht met een hogere dosisintensiteit worden behandeld dan patiënten met een normaal BMI, en daarvan meer ernstige toxiciteit ondervinden.

Deze klinische data kunnen worden ondersteund door twee farmacokinetische studies. In deze studies kon worden aangetoond dat patiënten met een BMI > 25 kg/m² gemiddeld een 20 - 30% hogere blootstelling carboplatine hadden dan was gepland. Deze hogere blootstelling is een direct gevolg van de overschatte nierfunctie op basis van de gebruikte Cockcroft-Gault formule. De resultaten van deze studies laten zien dat er in patiënten met overgewicht bij voorkeur een andere gewichtsparemeter wordt gebruikt in de Cockcroft-Gault formule in plaats van het daadwerkelijke gewicht. De beste alternatieve gewichtsparemeter bleek het adjusted ideal body weight (AIBW).

Een tweede hiaat in de Cockcroft-Gault formule is de berekening van de klaring in patienten met een zeer laag serumcreatinine; omdat dit getal in de deler van de breuk staat geeft een (te) laag getal ook weer een overschatting van de berekende klaring, en daarmee een potentiële overdosering. De Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) heeft in 2010 gewaarschuwd voor gebruik van te lage serumcreatinine waarden, dat patienten daarmee een verhoogd risico lopen op potentiële overdosering. Een farmacokinetische studie laat zien dat hanteren van een minimumwaarde voor het serumcreatinine in patienten met een zeer laag serumcreatinine, een betere voorspeller voor de berekende nierfunctie is dan het gebruiken van de echte serumcreatinine waarde.

Op basis van alle beschikbare literatuurgegevens en onze eigen data hebben wij een aangepast doseeralgoritme ontwikkeld voor de dosering van carboplatine. Dit aangepast doseeralgoritme is nog steeds gebaseerd op de oorspronkelijke Cockcroft-Gault formule, maar rekent met het adjusted ideal body weight in plaats van het echte gewicht in patienten met een BMI ≥ 25 kg/m², houdt een minimaamwaarde van 60 μ mol/L creatinine aan in patienten met een serum creatinine < 60 μ mol/L, en houdt een maximale berekende klaring aan van 125 ml/min.

Doel van het onderzoek

het primaire doel van de studie is bepaling van de mean prediction error (MPE) en de mean absolute prediction error (MAPE) van de AUC van carboplatin na doseren volgens het nieuwe doseeralgoritme

Secundaire doelen zijn:

- bepaling van de veiligheid van de behandeling met carboplatin na doseren volgens het nieuwe doseeralgoritme
- bepaling van de relatie tussen de gemeten creatinine klaringe (24-uurs urine klaring) en de farmacokinetiek van carboplatin na doseren volgens het doseeralgoritme.
- bepaling van de relatie tussen de serum cystatine C waarde en de farmacokinetiek van carboplatin

Onderzoekopzet

Dit onderzoek is een prospectieve, single-center farmacokinetische studie.

De patienten zullen worden behandeld volgens standaard zorg en standaard protocollen. voor berekening van de dosering carboplatin zal het nieuwe (maar op de oorspronkelijke Cockcroft and Gault-gebaseerde) doseeralgoritme worden gebruikt, d.w.z.:

- in patienten met BMI ≥ 25 kg/m² zal het adjusted ideal body weight worden gebruikt in plaats van het echte gewicht,

- in patiënten met een serum creatinine van $< 60 \mu\text{mol/L}$ zal een creatinine waarde van $60 \mu\text{mol/L}$ worden gehandhaafd, en
- in patiënten met een berekende GFS van $> 125 \text{ ml/min}$ zal een maximale GFS van 125 ml/min worden gehandhaafd.

In 24 patiënten zal op dag 1 van de eerste kuur op 4 tijdstippen bloed worden afgenomen voor bepaling van de farmacokinetiek van carboplatin en bepaling van de cystatine C waarde. Daarnaast zullen de patiënten de dag voor het onderzoek gedurende 24 uur de urine sparen voor bepaling van de gemeten creatinine klaring.

Inschatting van belasting en risico

Alle patiënten zullen zoveel mogelijk volgens standaard zorgprotocollen worden behandeld. In het kader van de studie zal op dag 1 van de behandeling in totaal 32 ml bloed worden afgenomen. Hiervoor worden de patiënten eenmalig extra geprikt voor plaatsing van een venflon. uit deze venflon zullen de bloedafnames worden gedaan, dit is een relatief weinig invasieve ingreep. plaatsing van de venflon heeft een klein risico op tromboflebitis.

het sparen van de 24-uurs urine is een tijdsbelasting, waaraan geen risico is verbonden. alle andere procedures zijn conform standaard zorg.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Wagnerlaan 55
arnhem 6815AD
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Wagnerlaan 55
arnhem 6815AD
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)

- histologisch or cytologisch bewezen solide tumor waarvoor behandeling met carboplatin is geïndiceerd.
- aangewezen voor behandeling met carboplatin met een target AUC van 4, 5, of 6
- leeftijd 18 jaar of ouder
- WHO performance status 0 - 2
- voldoende beenmergreserve and leverfunctie
- levensverwachting van minimaal 12 weken

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- behandeling met carboplatin met een target AUC minder dan 4
- actieve, klinisch serieuze infectie
- niertransplantatie in voorgeschiedenis
- zwangerschap
- patiënten waarbij follow-up niet goed mogelijk is

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 30-09-2014
Aantal proefpersonen: 24
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: carbosin
Generieke naam: carboplatine
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-05-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO
Datum: 30-09-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO
Datum: 04-02-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2014-000234-33-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02103244
CCMO	NL47559.091.14

Resultaten

Einddatum onderzoek:	31-01-2018
Totaal aantal deelnemers:	24