

Farmacokinetische interactie studie tussen diclofenac en tamoxifen in patiënten met borstkanker. "De DICLOTAM studie"

Gepubliceerd: 09-01-2019 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primair doel van het onderzoek: 1. Vergelijken van de farmacokinetische parameter oppervlakte onder de curve (AUC) van endoxifen in patiënten met borstkanker die behandeld worden met tamoxifen in aan- en afwezigheid van diclofenac. Secundaire...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48096

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DICLOTAM studie

Aandoening

- Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)

Synoniemen aandoening

Hormoon sensitieve borstkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Stichting die oncologie onderzoek support

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Diclofenac, Farmacokinetiek, Geneesmiddelinteractie, Tamoxifen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Onderzoeken of diclofenac een interactie heeft met tamoxifen; door het vergelijken van de farmacokinetische parameter oppervlakte onder de curve (AUC) van endoxifen in patiënten met borstkanker die behandeld worden met tamoxifen in aan- en afwezigheid van diclofenac.

Secundaire uitkomstmaten

1. Vergelijken van de farmacokinetische parameter oppervlakte onder de curve (AUC) van endoxifen in patiënten met borstkanker die behandeld worden met tamoxifen in aan- en afwezigheid van diclofenac.
2. Vergelijken van andere farmacokinetische parameters van tamoxifen, endoxifen/endoxifen-glucuronide in patiënten met borstkanker die behandeld worden met tamoxifen in aan- en afwezigheid van diclofenac.
3. Evalueren van de incidentie en mate van ernst van bijwerkingen van behandeling met tamoxifen in aan- en afwezigheid van diclofenac.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Veel oncologie patiënten gebruiken naast het antikanker geneesmiddel ook andere geneesmiddelen. Het gebruik van comedicaatie verhoogt het risico op het optreden van een geneesmiddelinteractie, waardoor het antikanker geneesmiddel minder effectief kan worden of juist meer bijwerkingen kan geven. In Nederland behoren de niet-steroïdale ontstekingsremmers tot de meest gebruikte groep geneesmiddelen. NSAID's worden voorgeschreven voor pijn, koorts en inflammatoire aandoeningen. 18% van de oncologie patiënten gebruikt met regelmatig een NSAID. Van de NSAID's wordt diclofenac het meest voorgeschreven en gebruikt in Nederland. Er zijn relatief weinig interacties met NSAID's, alhoewel de meeste NSAID's substraat zijn voor CYP2C9 mogen deze niet gecombineerd worden met sterke CYP2C9 remmers of inductoren. Verschillende in vitro studies toonden aan dat NSAID's het fase II metabolisme van geneesmiddelen kunnen remmen. Het fase II metabolisme speelt een belangrijke rol in het metabolisme van verschillende geneesmiddelen. Door verschillende conjungerende enzymen (bijvoorbeeld UDP-glucuronosyltransferases (UGT), sulfotransferases (SULT), glutathione S transferase) worden farmacologisch actieve stoffen geïnactiveerd. UGT is het belangrijkste enzym in het fase II metabolisme, met UGT2B7, UGT1A1 en UGT1A4 als de meest belangrijke subvarianten. Naar het fase I metabolisme is al veel onderzoek gedaan, echter over het fase II metabolisme is nog weinig bekend. In theorie kan inhibitie of inductie van het UGT enzym leiden tot veranderingen in plasma concentraties van een geneesmiddel dat onderhevig is aan het fase II metabolisme. Van de UGT remmers is diclofenac het meest potent. Dit gegeven maakt diclofenac een potent geneesmiddel om de interacterende werking op de excretie van tamoxifen nader te onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Primair doel van het onderzoek:

1. Vergelijken van de farmacokinetische parameter oppervlakte onder de curve (AUC) van endoxifen in patiënten met borstkanker die behandeld worden met tamoxifen in aan- en afwezigheid van diclofenac.

Secundaire doelstellingen:

1. Vergelijken van de oppervlakte onder de curve (AUC) van tamoxifen en endoxifen-glucuronide n patiënten met borstkanker die behandeld worden met tamoxifen in aan- en afwezigheid van diclofenac.
2. Vergelijken van andere farmacokinetische parameters van tamoxifen, endoxifen-glucuronide en endoxifen (d.w.z. klaring, maximale concentratie (C_{max}), minimale concentratie (C_{min}), de tijdsduur tot de maximale waarde van de plasmaconcentratie (T_{max}) en de eliminatiehalfwaardetijd (t_{1/2}). Daarnaast

wordt de endoxifen/endoxifen-glucuronide ratio bepaald in patiënten met borstkanker die behandeld worden met tamoxifen in aan- en afwezigheid van diclofenac.

3. Evalueren van de incidentie en mate van ernst van bijwerkingen van behandeling met tamoxifen in aan- en afwezigheid van diclofenac.

Onderzoeksopzet

De DICLOTAM studie is een open label, 2 perioden, exploratieve, gerandomiseerde, single-center, farmacokinetiek cross-over studie in borstkanker patiënten die behandelend worden met tamoxifen. De studie zal plaatsvinden in het Erasmus MC Kanker Instituut te Rotterdam. Naar verwachting zal de studie afgerond kunnen worden 1 jaar nadat de studie is goedgekeurd door de Medisch Ethische Commissie van het Erasmus MC. In totaal zullen er 14 patiënten nodig zijn om het primaire eindpunt te kunnen evalueren. Vooraf aan de studie hebben de patiënten een steady-state plasma concentratie nodig van endoxifen. Hiervoor moet tamoxifen minimaal 3 maanden achtereenvolgend in dezelfde dosering gebruikt zijn (run-in fase). Na het bereiken van de steady-state concentratie zullen proefpersonen tamoxifen monotherapie (fase A) of tamoxifen in combinatie met diclofenac (fase B) gebruiken of in omgekeerde volgorde, afhankelijk van het randomisatie schema. Gedurende 7 dagen zullen patiënten tamoxifen gebruiken in combinatie met 2dd 75 mg diclofenac. Op dag 7 en 14 zullen de proefpersonen 24 uur worden opgenomen in het ziekenhuis voor de bloedafnames.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tamoxifen wordt voorgeschreven conform standard care of treatment voor de adjuvante of gemetastaseerde setting. Tamoxifen wordt voorgeschreven in een dosering van 20 tot 40 mg eenmaal daags. Gedurende de studie zijn dosisaanpassingen van tamoxifen niet toegestaan. Om steady-state concentraties te garanderen worden patiënten minimaal 3 achtereenvolgend behandeld met tamoxifen voordat patiënten kunnen deelnemen aan de DICLOTAM studie. Gedurende de gehele studieperiode moeten patiënten hetzelfde merk tamoxifen gebruiken. Tamoxifen moet dagelijks ingenomen worden op hetzelfde tijdstip, ongeveer 10 uur 's ochtends. Diclofenac wordt gegeven in een dosering van 75 mg tweemaal daags (ongeveer 10 uur 's ochtends en 10 uur 's avonds). Op PK-dagen is een lichte maaltijd 2 uur voorafgaand aan de tamoxifen inname toegestaan.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten worden gedurende deze studie 2 dagen opgenomen in het Erasmus MC. Tijdens de opname worden er buizen bloed afgenomen om de farmacokinetiek te bestuderen. Een gering risico in deze studie zijn de bijwerkingen van zowel tamoxifen als diclofenac die gedurende de studie kunnen optreden. Patiënten

worden gedurende de studie zorgvuldig geobserveerd.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
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)

1. Leeftijd * 18 jaar
2. Patiënten met een officiële diagnose voor borstkanker die tevens minimaal 3 maanden achtereenvolgend behandeld worden met tamoxifen (steady-state concentratie)
3. WHO performance * 1

4. Studiepatiënten moeten bereid zijn om het informed consent formulier te ondertekenen voorafgaand aan de screening evaluaties
5. Onthouding van sterke CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9/2C19, UGT en P-gp remmers of inductoren, kruidengeneesmiddelen of andere (voedings)supplementen die zonder recept verkrijgbaar zijn, anders dan paracetamol.
6. Adequate orgaanfunctie, gedefinieerd als:
 - ALAT en ASAT <5.0 van de bovengrens van normaal (ULN)
 - bilirubine <1.5 (ULN)
 - GFR > 30 ml/min/1.73 m²
 - Schildklier disfunctie onder controle

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven
2. Patiënten met een bekend probleem van geneesmiddel absorptie (o.a. gastrectomie en achloorhydrie)
3. Patiënten met een medisch voorgeschiedenis met (maag)ulcers of gastro-inestinale bloedingen of een overgevoeligheidsreactie voor een NSAID
4. Patiënten met een onderliggend ziektebeeld of medisch instabiele conditie, hetgeen kan interfereren met de interventie in deze studie (bijvoorbeeld HIV, hepatitis, Varicella Zoster of herpes zoster, orgaan transplantaties, nierfalen (GFR<60 ml/min/1.73 m²), een serieuze leverziekte (o.a. ernstige levercirrose), cardiale en respiratoire ziekten)
5. Patiënten met een poor of ultra-rapid metabolisme van CYP2D6, hetgeen vastgesteld is op basis van CYP2D6 genotypering.

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Zal niet starten
Aantal proefpersonen: 14
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Diclofenac
Generieke naam: Diclofenac
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Tamoxifen
Generieke naam: Tamoxifen
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-01-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Afgewezen
Datum: 02-04-2019
Soort: Eerste indiening
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	EUCTR2018-003482-33-NL
CCMO	NL68151.078.18