

Studie naar de mogelijke farmacokinetische interactie tussen groene thee supplementen en tamoxifen in patiënten met borstkanker. "de TEA studie"

Gepubliceerd: 27-08-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Primaire doel1. Onderzoeken of de Area Under the Curve (AUC) van tamoxifen bij patiënten met borstkanker die met tamoxifen worden behandeld veranderd in combinatie met groene thee capsules.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48342

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TEA studie

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Hormoon gevoelige borstkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Erasmus MC

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Farmacokinetiek, Groene thee, Tamoxifen, Voedsel-geneesmiddelinteractie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Vergelijking van Area Under the Curve (AUC) (is oppervlak onder de curve, die het verloop weergeeft tussen de plasmaconcentratie en de tijd) van tamoxifen monotherapie versus tamoxifen i.c.m. groene thee supplementen

Secundaire uitkomstmaten

-Het vergelijken van de Area Under the Curve (AUC) van tamoxifen in patiënten met borstkanker die worden behandeld met tamoxifen met en zonder groene thee capsules.

-Het vergelijken van andere tamoxifen en endoxifen farmacokinetische parameters, zoals klaring, maximale concentratie (C_{max}), minimale concentratie (C_{min}), absorptiesnelheid (T_{max}), eliminatiehalfwaardetijd ($T_{1/2}$) tussen tamoxifen monotherapie versus tamoxifen met groene thee capsules.

-Het evalueren van de incidentie en ernst van bijwerkingen tussen tamoxifen monotherapie versus tamoxifen met groene thee capsules.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tamoxifen is een effectief oraal geneesmiddel bij de behandeling van oestrogeen

receptor (ER) positieve borstkanker, met een relatief mild bijwerkingspatroon. Veel patiënten gebruiken naast een antikankergeneesmiddel ook vaak kruidenpreparaten of voedingssupplementen. Ondanks dat er in de medische literatuur veel positieve effecten van groene thee zijn beschreven bij kanker, kunnen zich ernstige geneesmiddel-interacties voordoen. Het gevolg van hiervan kan zijn dat de effectiviteit van het antikankergeneesmiddel afneemt of dat juist de toxiciteit toeneemt. Een van de meest populaire supplementen dat gebruikt wordt door kanker patiënten zijn groene thee supplementen.

Groene thee lijkt antikanker effecten te hebben doordat het zogenaamde catechines bevat, een klasse van flavonoïden met potente antioxidatieve activiteit, zoals (-)epigallocatechine-3-gallaat (EGCG) met het hoogste antioxidatieve potentieel.

Enkele in vitro studies suggereren inhibitie van verschillende fase I metaboliserende enzymen (zoals CYP3A4, CYP2D6 en verschillende efflux transporters P-glycoproteïne (P-gP) en verschillende influx transporters organic anion transporting polypeptides zoals OATP). EGCG leidt tot een significante toename in biologische beschikbaarheid van verschillende geneesmiddelen zoals verapamil, simvastatine, 5-fluoruracil en diltiazem in ratten studies.

Na absorptie wordt tamoxifen gemetaboliseerd door voornamelijk CYP3A4 en CYP2D6 in verschillende (actieve) metabolieten, waarvan endoxifen de meest belangrijke is. Tamoxifen, net als veel andere antikanker geneesmiddelen, is afhankelijk van fase II metabolisme voordat er excretie kan plaatsvinden. Endoxifen wordt met name geconjugueerd door UGT1A8 en UGT1A10 tot endoxifen-glucuronide. Aangezien tamoxifen een complex metabolisme heeft, is het te verwachten dat er een geneesmiddelinteractie kan plaatsvinden tussen voedingssupplementen en overige supplementen, hetgeen eerder werd aangetoond met kurkuma. Bovendien, een studie in ratten toonde een significante toename van 43% in AUC van tamoxifen bij behandeling met groene thee supplementen, hetgeen suggereert dat P-glycoproteïne (P-gP) en CYP3A4 remming of toename van tamoxifen absorptie.

Veel patiënten gebruiken groene thee supplementen gelijktijdig met antikanker geneesmiddelen. De mogelijkheid tot een toename (betere absorptie en remming van de effluxpomp) of daling (OATP1B1 remming) van tamoxifen en endoxifen concentraties kan daarom een serieuze impact hebben bij kanker patiënten.

Bovendien een klinische studie in proefpersonen toonden een significante remming van de organic anion transporting polypeptide 1A2 (OATP1A2), hetgeen aangrijpt op de influx transporter in de darm, waarbij 700 mL groene thee met een catechine gehalte van 1.54 mg/mL leidt tot een 85% daling in blootstelling van de OATP1A2 substraat nadolol. Groene thee supplementen worden daarom gekenmerkt als een substantie met een hoog interactie potentiaal in de klinische setting en daarom kan deze combinatie leiden tot een verminderde therapie of een toename van tamoxifen gerelateerde bijwerkingen.

Doel van het onderzoek

Primaire doel

1. Onderzoeken of de Area Under the Curve (AUC) van tamoxifen bij patiënten met borstkanker die met tamoxifen worden behandeld veranderd in combinatie met groene thee capsules.

Onderzoeksopzet

2-periode, gerandomiseerde, cross-over farmacokinetische studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

14 proefpersonen zullen gerandomiseerd worden in twee verschillende behandel strategieën. Afhankelijk van de randomisatie strategie zullen patiënten starten met tamoxifen monotherapie (strategie AB) gevolgd door tamoxifen in combinatie met groene thee supplementen. De groene thee capsules moeten de proefpersonen gedurende 14 aaneengesloten dagen innemen gelijktijdig met de tamoxifen therapie. Patiënten zullen op dag 14 en 28 voor 24-uur worden opgenomen in het Erasmus MC voor afname van de farmacokinetiek samples.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten met borstkanker worden behandeld met tamoxifen als standaardbehandeling. Patiënten die toestemming geven voor deelname aan de studie worden gerandomiseerd in een behandelsequentie bestaande uit 2 fases. In fase A zullen patiënten alleen tamoxifen gebruiken en in fase C worden patiënten behandeld met tamoxifen en groene thee capsules voor 14 achtereenvolgende dagen. Gedurende de 24 uren farmacokinetiek afnames, worden patiënten tweemaal 24 uur opgenomen in het ziekenhuis (2 maal 24 uur), waarbij per bezoek 13 samples farmacokinetiek samples worden afgenomen van 6 mL. Grote risico's worden niet verwacht tijdens de behandeling met tamoxifen, aangezien tamoxifen geregistreerd is als standaardbehandeling. Aangezien groene thee voor een korte periode (14 dagen) wordt gegeven, worden er geen grote risico's verwacht. Desondanks, zullen alle geïncludeerde patiënten zorgvuldig worden geobserveerd door middel van een patiëntendagboekje en een twee wekelijkse telefonische of poliklinische afspraak gedurende de gehele studie periode.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015 CE
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015 CE
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 diagnose voor primaire of vergevorderde borstkanker, die met tamoxifen worden behandeld voor tenminste 3 maanden (steady state concentratie).
3. WHO performance * 1
4. Welwillend en bekwaam om het informed consent formulier te ondertekenen vooraf aan de screeningsfase.
5. Welwillend om zich te onthouden van sterke CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9/2C19, UGT en P-gp remmers of inductoren, kruiden- of voedingssupplementen of overige over-the-counter medicatie, uitgezonderd paracetamol
6. Welwillend om zich te onthouden van een kopje groene thee (tot 4 uur na

inname van tamoxifen)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten die bekend zijn met een verminderd geneesmiddel absorptie (bijvoorbeeld gastrectomie en achloorhydrie)
2. Patiënten met een actieve maagzweer
3. Bekend met een serieuze ziekte of een instabiele medische aandoening, hetgeen kan interfereren met de behandeling in de studie (bijvoorbeeld HIV, hepatitis, varicella zoster of herpes zoster, orgaan transplantaties, nierfalen ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), serieuze lever ziekte (bijvoorbeeld ernstige cirrose), cardiale en respiratoire ziektes.
4. Een CYP2D6 poor metabolizer of ultra-rapid metabolizer fenotype gebaseerd op CYP2D6 genotypering.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-10-2019
Aantal proefpersonen:	14
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam:	tamoxifen
Generieke naam:	tamoxifen
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR201900291037 -NL
CCMO	NL70776.056.19