

De invloed van UGT remming op endoxifen blootstelling bij kankerpatiënten behandeld met tamoxifen: een proof of concept studie. "De PROTAM studie"

Gepubliceerd: 07-01-2020 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Om de invloed van gelijktijdige toediening van tamoxifen en probenecide op tamoxifen en endoxifen (-glucuronide) plasmaconcentraties te bepalen.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49150

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PROTAM studie

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Hormoongevoelige borstkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Farmacokinetiek, Probenecide, Tamoxifen, UGT

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van deze studie is het gebied onder de curve (AUC) van endoxifen. De AUC van endoxifen tijdens monotherapie met tamoxifen zal worden vergeleken met de AUC van endoxifen tijdens gelijktijdige behandeling van tamoxifen met probenecide.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten omvatten het verschil in AUC voor tamoxifen en endoxifen-glucuronide en andere farmacokinetische parameters van endoxifen, tamoxifen en endoxifen-glucuronide (dwz klaring, maximale concentratie (C_{max}), minimale concentratie (doorvoer) en tijd tot maximale concentratie (t_{max}) en eliminatie halfwaardetijd (t^*)). Verder zal een verkennende analyse van het verschil in bijwerkingen per behandelingsfase worden uitgevoerd.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Veel geneesmiddelen tegen kanker, zoals tamoxifen, worden gemetaboliseerd door het fase II-metabolisme. Tamoxifen is een selectieve oestrogeenreceptorantagonist, die vaak wordt gebruikt bij de behandeling van borstkanker. Het wordt in twee stappen gemetaboliseerd, via fase I-metabolisme (d.w.z. CYP3A4 en CYP2D6), tot endoxifen, de belangrijkste farmacologisch actieve metaboliet. Vervolgens wordt het geglucuronideerd tot zijn inactieve uitscheidbare vorm (d.w.z. endoxifen-glucuronide) via verschillende UGT-enzymen (UGT1A4, UGT1A8, UGT1A10 en UGT2B7). Verschillende farmacogenetische studies

tonen aan dat functionele polymorfismen in UGT's die verantwoordelijk zijn voor het metabolisme van tamoxifen, kunnen leiden tot veranderde endoxifen spiegels. Endoxifespiegels van * 5,97 ng / ml (16 nM) worden als therapeutisch beschouwd en daarom wordt deze drempelwaarde in de klinische praktijk gebruikt. Poor en intermediate metaboliseerders voor CYP2D6 bereiken meestal de drempel niet, zelfs niet bij dubbele doses tamoxifen.

Aangezien probenecide een krachtige multi-UGT-remmer is, kunnen de endoxifenconcentraties significant (en klinisch relevant) verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met probenecide. Daarom wordt probenecide in dit onderzoek gebruikt als booster. In deze verkennende studie zullen we de impact van probenecide op de farmacokinetiek van tamoxifen evalueren bij patiënten met borstkanker, die over een 'poor' of 'intermediate' fenotype voor CYP2D6 beschikken.

Doel van het onderzoek

Om de invloed van gelijktijdige toediening van tamoxifen en probenecide op tamoxifen en endoxifen (-glucuronide) plasmaconcentraties te bepalen.

Onderzoeksopzet

Dit is een eenarmige, sequentiële, cross-over farmacokinetische studie van 2 periodes.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Elf patiënten die op steady-state tamoxifen zitten, zullen worden geïnccludeerd. Patiënten beginnen met tamoxifen alleen gedurende 7 dagen, gevolgd door tamoxifen met probenecide gedurende 14 opeenvolgende dagen. Patiënten worden opgenomen in het ziekenhuis voor bloedafname op dagen 7 en 21 van de studie voor farmacokinetische analyse.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten met borstkanker worden standaard met tamoxifen behandeld. Patiënten die deelnemen aan dit onderzoek zullen in fase A gedurende 7 dagen alleen tamoxifen gebruiken en in fase B tamoxifen gedurende 14 opeenvolgende dagen gelijktijdig met probenecide. Tijdens de 24-uurs farmacokinetische meting worden patiënten tweemaal opgenomen in het ziekenhuis voor een overnachting (2 maal 24 uur), gedurende welke 14 farmacokinetische bloedopnames van 6 ml zullen worden uitgevoerd. Er worden geen grote risico's verwacht voor tamoxifen, omdat tamoxifen als standaardzorg is geregistreerd. Aangezien probenecide in een standaarddosis wordt gegeven gedurende een korte periode (14 dagen), zijn geen grote risico's te verwachten. Desalniettemin zullen we alle opgenomen patiënten gedurende de hele studieperiode zorgvuldig observeren met behulp van een

patiëntendagboek en wekelijkse telefoon of klinische afspraak.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015GD
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. Een CYP2D6 poor of intermediair metaboliseerder fenotype.
4. WHO performance * 1
5. Studiepatiënten moeten bereid zijn om het informed consent formulier te ondertekenen voorafgaand aan de screening evaluaties
6. 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.
7. Adequate nierfunctie, gedefinieerd als: $GFR > 50 \text{ ml/min/1.73 m}^2$

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. Gebruik van medicijnen waarvan de systemische blootstelling verhoogd kan worden, wanneer deze tegelijk met probenecide gebruikt wordt, b.v. methotrexaat, penicilline, cefalosporines, quinolonen of NSAID's.
4. Patiënten bekend met een bloeddyscrasie, porfyrie, urinezuur nierstenen of totdat een acute galaanval verdwenen is.
5. 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 ($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), een serieuze leverziekte (o.a. ernstige levercirrose), cardiale en respiratoire ziekten)

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 13-05-2020
Aantal proefpersonen: 11
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-01-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-02-2020
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

ID: 29503

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2019-004854-27-NL
CCMO	NL72309.056.19
OMON	NL-OMON29503