

Studie naar de mogelijke farmacokinetische interactie tussen cannabidiol (CBD) en tamoxifen bij patiënten met primaire borstkanker

Gepubliceerd: 20-10-2020 Laatste bijgewerkt: 19-03-2025

Om de mogelijke farmacokinetische interactie tussen CBD en endoxifen te bepalen. Secundaire doelstelling: de bijwerkingen van CBD onderzoeken en het farmacokinetische profiel van CBD bepalen

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52942

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De TUCAN studie

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

borstkanker, Primair hormoongevoelig mammacarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Clinical Cannabis Care BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Borstkanker, Cannabidiol, Farmacokinetiek, Tamoxifen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van de studie is de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC_{0-24u}) van endoxifen.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten zijn farmacokinetische parameters van tamoxifen, andere farmacokinetische parameters van endoxifen, toxiciteit van tamoxifen gemeten met Quality of Life-vragenlijsten (EORTC-QLQ-BR23; FACT-B/FACT-ES), potentiële toxiciteit van CBD op basis van de CTCAE-versie 5.0 en de AUC₀₋₂₄ uur CBD.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cannabidiol (CBD) wordt veel gebruikt bij borstkankerpatiënten. CBD is een van de chemische componenten van cannabis, ook wel marihuana genoemd. Het kan farmacologische effecten veroorzaken door binding aan cannabinoïde receptoren (CB). Er zijn twee receptoren, CB1 voornamelijk in het zenuwstelsel en CB2 die het meest voorkomt in weefsels van het immuunsysteem (alwaar het pro- en anti-ontstekingseffecten uitoefent). CBD fungeert als een negatieve modulator van CB1 en CB2. Het oefent pijnstillende, anxiolytische, slaap inducerende en anti-emetische eigenschappen uit zonder psychoactieve bijwerkingen te veroorzaken. Aan cannabis gerelateerde psychoactieve effecten treden alleen op bij het gebruik van cannabis die tetrahydrocannabinol (THC) bevat. Interessant is dat preklinisch bewijs de aanwezigheid van zowel CB1 als CB2 in borstkankerweefsel aantoont. De expressie van CB2 bleek gecorreleerd te zijn met de agressiviteit van de tumor. Cannabinoïden bleken verschillende antikankereffecten te hebben in borstkankermodellen. Ze blokkeren de voortgang van de celcyclus en celgroei en kunnen apoptose induceren. Ondanks significant bewijs in vitro en in diermodellen, is er geen klinisch bewijs voor de

kankerbestrijdende werking van individuele cannabinoïden - met name THC en CBD. Standaard adjuvante behandeling van patiënten met borstkanker bestaat uit tamoxifen. Tamoxifen is een selectieve oestrogeenreceptormodulator (SERM), die vaak gedurende lange perioden, tot meerdere jaren, wordt gebruikt. Behandeling met tamoxifen resulteert in een verlengde algehele overleving, maar er zijn ook enkele ernstige nadelen van dit behandelregime. Ten eerste voltooit bijna 50% van de patiënten die tamoxifen gebruiken de aanbevolen behandeling van vijf jaar niet vanwege bijwerkingen zoals opvliegers, slapeloosheid, artralgie en stemmingswisselingen. Bovendien is tamoxifen sterk vatbaar voor interacties tussen geneesmiddelen (DDI's) met goed beschreven interacties met kruiden.

CBD kan ook de farmacokinetiek van tamoxifen beïnvloeden. Het is al aangetoond dat CBD de activiteit van verschillende componenten van het menselijk metabolisme bij klinisch relevante concentraties kan wijzigen. Een klinische studie toonde bijvoorbeeld significant veranderde niveaus van verschillende anti-epileptica als gevolg van de toevoeging van CBD door modulatie van cytochroom P450 (CYP) iso-enzymen. CBD remt verschillende CYP-iso-enzymen, zoals CYP2D6, en vertoont ook in vitro remming van conjugerende enzymen van het fase II-metabolisme UDP-glucuronosyltransferasen (UGT's) 1A9 en 2B7. Veel patiënten met kanker - tot 24% - gebruiken cannabinoïden naast hun behandeling tegen kanker, vanwege hun vermeende werkzaamheid tegen kanker en bij kankergerelateerde bijwerkingen en tumorgroei. Daarom willen we de invloed van CBD op de farmacokinetiek van endoxifen bij patiënten met borstkanker onderzoeken. We hebben voor CBD gekozen als cannabinoïde omdat het geen psychoactieve effecten veroorzaakt. De te gebruiken CBD is afkomstig van een door de Nederlandse overheid gereguleerde fabrikant. Ten slotte gaan we in deze studie ook in op mogelijke (gunstige) effecten van CBD op tamoxifen-bijwerkingen.

Doel van het onderzoek

Om de mogelijke farmacokinetische interactie tussen CBD en endoxifen te bepalen.
Secundaire doelstelling: de bijwerkingen van CBD onderzoeken en het farmacokinetische profiel van CBD bepalen

Onderzoeksopzet

Dit is een eenzijdige cross-over farmacokinetische studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Zesentwintig patiënten die een steady-state behandeling met tamoxifen krijgen, zullen gedurende 7 dagen starten met alleen tamoxifen (zodat de deelnemers kennis kunnen maken met het invullen van het patiëntendagboek), gevolgd door tamoxifen met 5 druppels 10% CBD driemaal daags gedurende 28 opeenvolgende dagen. Vijf druppels 10% CBD komt overeen met 18 mg CBD. Vijftien patiënten worden op dag 7 en 35 van het onderzoek

opgenomen in het ziekenhuis voor 24-uurs bloedafname voor farmacokinetische analyse. De overige 11 patiënten hoeven enkel 2 keer naar het ziekenhuis te komen voor bloedafname en toxiciteitscontrole. Voorafgaand en na 4 weken CBD-olie vullen alle zesenvintig patiënten 2 vragenlijsten in.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten met borstkanker worden standaard behandeld met tamoxifen. Patiënten die aan dit onderzoek deelnemen, starten met tamoxifen als monotherapie in fase A en gaan in fase B verder met tamoxifen samen met CBD gedurende 28 opeenvolgende dagen. Tijdens de farmacokinetische meting van 24 uur worden 15 van de 26 patiënten tweemaal opgenomen in het ziekenhuis voor een overnachting (2 keer 24 uur), waarbij 13 bloedopnames van 6 ml voor farmacokinetische analyse zullen worden uitgevoerd. Grote risico's worden niet verwacht voor tamoxifen, aangezien tamoxifen is geregistreerd als standaardbehandeling. Aangezien CBD voor een korte periode (28 dagen) wordt gegeven, zijn er geen grote risico's te verwachten. CBD en zijn metabolieten vertonen dosisproportionele PK over een klinisch relevant dosisbereik en een mild toxiciteitsprofiel. We zullen alleen CBD gebruiken waarvan de productie wettelijk is goedgekeurd en waarvan de specificaties voldoen aan de voorwaarden zoals gesteld door de overheid. Desalniettemin zullen we alle geïnccludeerde patiënten zorgvuldig observeren met behulp van een patiëntendagboek en een tweewekelijkse telefonische of klinische afspraak met de patiënt maken gedurende de hele onderzoeksperiode.

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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Leeftijd ≥ 18 jaar
2. WHO performance ≤ 1
3. Patienten met primair mammacarcinoom, die adjuvant met tamoxifen worden behandeld en bereid zijn om nog ten minste 2 maanden tamoxifen te gebruiken.
4. Patienten moeten steady state concentraties endoxifen hebben van ten minste 16 nmol/l
5. Patienten moeten ten minste één van de volgende tamoxifen gerelateerde bijwerkingen ervaren (gebaseerd op CTCAE versie 5.0)
 - a. Opvliegers: ten minste >10 opvliegers gedurende 24 uur en zijnde gemiddeld of ernstig
 - b. Slapeloosheid: moeite hebben om in slaap te vallen, in slaap te blijven of vroeg op te staan
 - c. Gewrichtspijnen: gemiddeld of ernstig
 - d. Stemningswisselingen: gemiddeld of ernstig.
6. Bereid om het informed consent formulier te ondertekenen voorafgaand aan screeningshandelingen.
7. 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.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten met een bekend probleem van geneesmiddel absorptie (o.a. gastrectomie en achloorhydrie)
2. 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 ml/min/1.73 m²), een serieuze leverziekte (o.a. ernstige levercirrose), cardiale en respiratoire ziekten)

3. Gebruik van cannabinoiden in de laatste 3 maanden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	27-11-2020
Aantal proefpersonen:	26
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2022
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

ID: 27716

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL74240.078.20
OMON	NL-OMON27716