

Studie naar de relatie tussen de CYP3A en CYP2D6 probe dextromethorphan en de farmacokinetiek van tamoxifen.

Gepubliceerd: 14-04-2009 Laatst bijgewerkt: 06-05-2024

Onderzoeken van de relatie tussen de farmacokinetiek van de probe drug (dextromethorphan) en tamoxifen. Indien er een goede correlatie bestaat, kan dit behulpzaam zijn voor het ontwikkelen van een geïndividualiseerd beleid voor de patienten behandeld...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON33769

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Relatie tussen CYP3A en CYP2D6 probe en FK van tamoxifen

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

borstkanker, mammacarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dextromethorfan, farmacokinetiek, tamoxifen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Farmacokinetiek sampling voor tamoxifen en dextromethorphan.

De relatie tussen klaring van tamoxifen en de klaring van dextromethorphan.

Secundaire uitkomstmaten

De intra-patient variabiliteit in de farmacokinetiek van tamoxifen en dextromethorphan.

De effecten van gekende polymorfismen in CYP2D6 en CYP3A en andere relevante medicatie metaboliserende enzymen en transporters op de farmacokinetiek van tamoxifen en dextromethorphan.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tamoxifen wordt frequent gebruikt bij de behandeling van patiënten met mammacarcinoom, zowel in de adjuvante als gemetastaseerde setting. In vergelijking met cytostatica zijn bijwerkingen van tamoxifen minder, maar kunnen wel dose-limiting zijn en zelfs potentieel levensbedreigend (bv trombotische complicaties, endometriumcarcinoom). Welke patiënten een verhoogd risico hebben op het krijgen van bijwerkingen is voor het starten van de therapie niet te voorzien.

Het is belangrijk om hiervoor goede predictoren te ontwikkelen.

Na inname wordt tamoxifen omgezet, d.m.v. cytochroom P450 iso-enzymen (bv CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5) in actieve metabolieten, zoals endoxifen. De formatie van endoxifen wordt gezien als bepalend gezien voor de werking en toxiciteit van tamoxifen.

Recente studies hebben de inter-individuele variabiliteit in de farmacokinetiek van tamoxifen aangetoond, wat kan leiden tot verschillende respons en bijwerkingen profiel tussen patiënten. De inter-individuele variabiliteit kan

door vele factoren worden beïnvloed, zoals co-medicatie, levensstijl en genetische variatie. Recent is de relatie tussen CYP2D6 polymorfismen en de farmacokinetiek, klinische uitkomst en toxiciteit van tamoxifen aangetoond. Momenteel wordt het nut van genotypering voor CYP2D6 onderzocht. Echter bij deze methode wordt geen rekening gehouden met andere iso-enzymen zoals CYP3A welke verantwoordelijk is voor de conversie 90% van tamoxifen, en levensstijl factoren. Om met al deze factoren rekening te houden zal een fenotype probe, welke het metabolisme van tamoxifen simuleert, hopelijk een betere prognostische marker zijn voor de farmacokinetiek van tamoxifen en mogelijk zelfs voor het therapeutische effect en toxiciteit.

Doel van het onderzoek

Onderzoeken van de relatie tussen de farmacokinetiek van de probe drug (dextromethorphan) en tamoxifen.

Indien er een goede correlatie bestaat, kan dit behulpzaam zijn voor het ontwikkelen van een geïndividualiseerd beleid voor de patienten behandeld met tamoxifen.

Onderzoeksopzet

Single center farmacokinetiek studie om de relatie tussen tamoxifen en dextromethorphan farmacokinetiek te onderzoeken.

Inschatting van belasting en risico

Patient wordt voor 1 dag opgenomen op de klinische afdeling waar een perifeer infuus zal worden geplaatst voor het afnemen van bloedsamples voor de farmacokinetiek.

Patienten worden gevraagd een dagboekje bij te houden ter monitoring van de compliance van tamoxifen.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Groene Hilledijk 301
3075 EA Rotterdam
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Groene Hilledijk 301
3075 EA Rotterdam
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 of cytologisch bevestigde borstkanker
Indicatie voor behandeling met monotherapie tamoxifen
Leeftijd 18 jaar of ouder
Informed consent
Adequate nier, lever en hematologische functies

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Zwangere patienten en patienten die borstvoeding geven
Onmogelijkheid om orale medicatie in te nemen
Ernstige ziekte of medisch onstabiele conditie
Symptomatische centraal zenuwstelsel metastasen
Gebruik van sterke CYP3A en/of P-glycoproteïne inhiberende en inducerende medicatie/supplementen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 15-06-2009

Aantal proefpersonen: 37

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: dextromethorfan

Generieke naam: dampo

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: tamoxifen

Generieke naam: Nolvadex

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-04-2009

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-06-2009

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	EUCTR2008-006017-25-NL
CCMO	NL25016.078.09
Ander register	NLxxxxx.xxx.09