

Studie naar de effecten van het switchen van antidepressiva op de blootstelling aan endoxifen

Gepubliceerd: 05-07-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

CYP2D6 remmende antidepressiva kunnen zorgen voor lagere endoxifen concentraties en daardoor mogelijk de effectiviteit van de tamoxifen behandeling beïnvloeden. Paroxetine is een potente CYP2D6 remmer en is geassocieerd met sterk verlaagde endoxifen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38029

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Switch studie

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

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: Antidepressiva, CYP2D6 remmer, Tamoxifen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Het bepalen van de effecten van het omzetten van een potente CYP2D6 remmer (paroxetine) naar een zwakke CYP2D6 remmer (venlafaxine, escitalopram) op het metabolisme en de plasma farmacokinetiek van tamoxifen en de metabolieten bij borstkanker patiënten.

Farmacokinetische parameters die bepaald zullen worden zijn: Klaring (CL), area under the plasma-concentration time curves (AUC), maximum concentratie (C_{max}) en tijd van C_{max} (t_{max}).

Secundaire uitkomstmaten

- Het vergelijken van bijwerkingen tijdens de behandeling met tamoxifen, voor en na de omzetting van een potente CYP2D6 remmer naar een zwakke CYP2D6 remmer (veranderingen in bijwerkingen, ernst van de bijwerkingen).

Amendement:

Tertiaire onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten:

- Het onderzoeken van de invloed van antidepressiva, anders dan paroxetine, die geassocieerd zijn met CYP2D6 remming in vitro en/of in vivo, op de farmacokinetiek van tamoxifen (patiënt casus).

Farmacokinetische parameters die bepaald zullen worden zijn: Klaring (CL), area under the plasma-concentration time curves (AUC), maximum concentratie (Cmax) en tijd van Cmax (tmax).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tamoxifen reduceert de kans op ziekterugkeer en mortaliteit, echter niet alle patiënten profiteren van de tamoxifen therapie. Ook zijn er grote verschillen in bijwerkingen tussen patiënten. Inter-individuele variatie in metabolisme van tamoxifen, wat wordt beïnvloed door zowel genetische als omgevingsfactoren, draagt bij aan de verschillen in effectiviteit en toxiciteit van tamoxifen.

Tamoxifen wordt gemetaboliseerd tot verschillende metabolieten, waaronder endoxifen, wat verondersteld wordt de belangrijkste metaboliet voor de farmacologische activiteit te zijn. Het cytochroom P450 iso-enzym CYP2D6 speelt een belangrijke rol in het metabolisme van tamoxifen. Naast CYP2D6 genotype, kan gelijktijdig gebruik van CYP2D6 remmende medicatie (antidepressiva) leiden tot lagere endoxifen concentraties en daardoor mogelijk de tamoxifen therapie beïnvloeden.

Er wordt op basis van literatuur geadviseerd om paroxetine te vermijden bij patiënten die tamoxifen gebruiken en antidepressiva te gebruiken met geen of zwak CYP2D6 remmende eigenschappen. Echter, er is nog nooit direct vergeleken of endoxifen concentraties ook werkelijk toenemen indien patiënten worden overgezet van paroxetine naar een zwak CYP2D6 remmende SSRI/SNRI. Voor het vaststellen van een geneesmiddel-interactie is een directe vergelijking essentieel, waarbij indirecte vergelijkingen die tot dusverre zijn uitgevoerd van mindere waarde zijn. In deze studie willen we kijken naar het effect van omzetting van een sterke CYP2D6 remmer (paroxetine) naar een zwakke CYP2D6 remmer (venlafaxine of escitalopram). Patiënten zijn in deze studie hun eigen controle en mogen geen andere geneesmiddelen/supplementen gebruiken die het metabolisme van tamoxifen kunnen beïnvloeden. Indien bij patiënten die worden overgezet van paroxetine naar venlafaxine of escitalopram ook daadwerkelijk hogere endoxifen concentraties worden gemeten, die ook in overeenstemming zijn met de concentraties gevonden in voorgaande studies bij patiënten zonder CYP2D6 remmers (afhankelijk van CYP2D6 genotype), kan pas worden geconcludeerd dat venlafaxine en/of escitalopram gelijktijdig gebruikt kunnen worden met tamoxifen.

Amendement: In de praktijk blijken patiënten, naast paroxetine, een sterke CYP2D6 remmer, nog meer verschillende antidepressiva te gebruiken die ook geassocieerd zijn met CYP2D6 remming en daardoor mogelijk kunnen interfereren met het metabolisme van tamoxifen, wat kan zorgen voor verlaging van endoxifen concentraties. Van een aantal van deze antidepressiva is het effect op het metabolisme van tamoxifen niet bekend. In de dagelijkse praktijk moeten artsen patiënten behandelen met tamoxifen die al co-medicatie gebruiken. In een aantal gevallen gaat het om co-medicatie dat geassocieerd is met CYP2D6 remming in vitro en/of in vivo. De vraag is of deze co-medicatie het metabolisme van tamoxifen beïnvloedt of niet. Aangezien tamoxifen omgezet moet worden in het actieve endoxifen, is het van belang om vast te stellen dat het gelijktijdig gebruik van het antidepressivum geen invloed heeft op het metabolisme van tamoxifen en dus veilig gebruikt kan worden. Om deze reden willen we deze patiënten, indien endoxifen dalspiegels laag blijken te zijn (behorend tot 25% laagste endoxifen concentraties, gemeten bij patiënten (zonder CYP2D6 remmer) in voorgaande tamoxifen studies) includeren in de switch studie. Ook deze patiënten willen we laten switchen van het huidige antidepressivum naar venlafaxine of escitalopram. De bevindingen kunnen beschreven worden als patiënt casus (case report).

Doel van het onderzoek

CYP2D6 remmende antidepressiva kunnen zorgen voor lagere endoxifen concentraties en daardoor mogelijk de effectiviteit van de tamoxifen behandeling beïnvloeden. Paroxetine is een potente CYP2D6 remmer en is geassocieerd met sterk verlaagde endoxifen concentraties. Van venlafaxine en escitalopram wordt verondersteld dat ze weinig tot geen invloed hebben op de endoxifen plasma concentratie. Het omzetten van paroxetine in zwakkere CYP2D6 remmers zal mogelijk leiden tot hogere endoxifen plasma concentraties. In deze studie willen we de effecten onderzoeken van het omzetten van een potente CYP2D6 remmer (paroxetine) naar een zwakke CYP2D6 remmer (venlafaxine, escitalopram) op het metabolisme en de plasma farmacokinetiek van tamoxifen en de metabolieten bij borstkanker patiënten.

Amendement: Het onderzoeken van de invloed van antidepressiva, anders dan paroxetine, die geassocieerd zijn met CYP2D6 remming in vitro en/of in vivo, op de farmacokinetiek van tamoxifen (patiënt casus).

Onderzoeksopzet

In deze farmacokinetische studie willen we de effecten onderzoeken van het omzetten van een potente CYP2D6 remmer paroxetine in een zwakke CYP2D6 remmer op de plasma farmacokinetiek van tamoxifen en de metabolieten. De studie zal uitgevoerd worden in het Erasmus MC in Rotterdam. De verwachting is dat de studie afgerond zal zijn binnen 36 maanden. Dertien evalueerbare patiënten, die

worden behandeld met 20 of 40 mg tamoxifen en paroxetine, zullen geïnccludeerd worden in deze studie. Onder zorgvuldige begeleiding van een psychiater (van het Erasmus MC), zullen patiënten worden omgezet van paroxetine (potente CYP2D6 remmer) naar een zwak CYP2D6 remmend antidepressivum. (venlafaxine, escitalopram). Afhankelijk van de indicatie en patiënt gerelateerde factoren zal ofwel venlafaxine of escitalopram worden gekozen. De dosering van de SSRI/SNRI zal individueel worden aangepast en adequate wash-out periodes zullen in acht worden genomen overeenkomend met algemene richtlijnen. Op dag één (voor de omzetting) en dag 30 (na de omzetting) zullen bloedmonsters worden afgenomen tijdens een 24-uurs opname.

Amendement: Patiënten die tamoxifen (moeten gaan) gebruiken en daarnaast een antidepressivum gebruiken dat geassocieerd is met CYP2D6 remming in vitro en/of in vivo kunnen geïnccludeerd worden in de studie. Als eerst zal er een endoxifen dalspiegel (C trough) worden bepaald. Indien de endoxifen dalspiegel laag blijkt te zijn (behorend tot 25% laagste endoxifen concentraties, gemeten bij patiënten (zonder CYP2D6 remmer) in voorgaande tamoxifen studies) kan een patient geïnccludeerd worden in de studie. Hetzelfde behandelplan zal toegepast worden; patiënten die besluiten deel te nemen zullen switchen (onder begeleiding van psychiater Erasmus MC) van het huidige antidepressivum naar venlafaxine of escitalopram en zullen twee opnames van 24 uur ondergaan t.b.v. farmacokinetische bepalingen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden omgezet van paroxetine (potente CYP2D6 remmer) naar een zwak CYP2D6 remmend antidepressivum. (venlafaxine, escitalopram). Amendement: Patienten worden omgezet van het huidige antidepressivum naar een behandeling met venlafaxine or escitalopram.

Inschatting van belasting en risico

Proefpersonen lopen een risico op bijwerkingen van de nieuwe medicatie (venlafaxine of escitalopram). Daarnaast bestaat de kans dat er een (tijdelijke) verergering van de depressie/angststoornis, of opvliegers optreedt. Ook kan het zijn dat het staken van paroxetine (Amendement: huidige antidepressivum) leidt tot ontweningsverschijnselen. Aangezien paroxetine (Amendement: huidige antidepressivum) direct wordt omgezet in venlafaxine of escitalopram, onder zorgvuldige begeleiding van een psychiater, is de kans op ontwenning en mogelijk (tijdelijke) verergering van de depressie, angststoornis of opvliegers klein.

Mogelijk zullen endoxifen concentraties toenemen na de omzetting, wat mogelijk bijdraagt aan de effectiviteit van de tamoxifen behandeling. Daarnaast zal de verkregen informatie mogelijk invloed hebben op het klinisch beleid (wel of

niet bepaalde antidepressiva voorschrijven aan patiënten die tamoxifen gebruiken).

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
3015 CE Rotterdam
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
3015 CE 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 bewezen diagnose van borstkanker, waarvoor behandeling met tamoxifen is geïndiceerd (bepaald door behandelend arts);
- Gebruik van tamoxifen voor tenminste 4 weken (om steady-state te garanderen) en de

intentie tot het continueren van de therapie tot het einde van de studie;

- Gelijktijdig gebruik van paroxetine voor tenminste 4 weken (Amendement: ander antidepressivum geassocieerd met CYP2D6 remming in vitro/in vivo);
- Leeftijd > 18 jaar;
- WHO performance < 1;
- Adequate renale en hepatische functies (zie protocol);
- Adequate hematologische bloedwaarden (zie protocol);
- Written informed consent;
- Geen chemotherapie in de afgelopen 4 weken voor de start van de studie;
- Geen radiotherapie in de afgelopen 4 weken voor de start van de studie;
- Geen gelijktijdig gebruik van (zelfzorg) geneesmiddelen of (kruiden)supplementen, behalve SSRI's (Amendement: huidige antidepressivum), die CYP2D6, CYP2C, CYP3A4 en/of P-glycoproteïne kunnen induceren of remmen;
- Geen gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen of supplementen die een interactie hebben met venlafaxine en/of escitalopram;
- Gedurende de studieperiode geen grapefruit, grapefruitsap, kruiden supplementen of kruidenthee nuttigen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Zwangere, lacterende patiënten;
- Ernstige ziekte of een medisch instabiele conditie waarvoor behandeling noodzakelijk is, symptomatische CZS-metastasen of een geschiedenis van psychiatrische stoornissen wat zorgt voor het niet kunnen begrijpen van de informatie en waardoor informed consent niet mogelijk is;
- Patiënten met een geschiedenis van suïcidepogingen of met suïcidale ideeën;
- Contra-indicaties voor het gebruik van venlafaxine en/of escitalopram;
- Patiënten met Congenital Long QT Syndrome (CLQTS);
- Gebruik van geneesmiddelen of (voedings)supplementen die CYP2D6, CYP2C, CYP3A4 en/of P-glycoproteïne kunnen remmen of induceren;
- Het niet willen of kunnen stoppen van het gebruik van grapefruit(sap), (voedings)supplementen, kruiden en (zelfzorg) medicatie (behalve paracetamol);
- Meer dan één dosering van tamoxifen per dag (20 of 40 mg);
- Therapieontrouw.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding:

Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-11-2011
Aantal proefpersonen:	13
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Efexor
Generieke naam:	Venlafaxine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Lexapro
Generieke naam:	Escitalopram
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Seroxat
Generieke naam:	Paroxetine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tamoxifen
Generieke naam:	Tamoxifen
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2012
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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2011-002727-18-NL
CCMO	NL37224.078.11