

De invloed van innametijdstip op de farmacokinetiek van tamoxifen.

Gepubliceerd: 05-03-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Bepalen van de invloed van inname in de ochtend versus inname in de avond op de farmacokinetiek van tamoxifen en de metabolieten. Amendement: Bepalen van de invloed van innametijdstip (ochtend (08.00 uur), middag (13.00 uur) en avond (20.00 uur)) op...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Borstneoplasmata benigne (incl. tepel)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39088

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Verschillende tijdstippen van tamoxifen inname.

Aandoening

- Borstneoplasmata benigne (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: Chronofarmacologie, Circadiane ritme, Farmacokinetiek, Tamoxifen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bepalen van de invloed van inname in de ochtend versus inname in de avond op de farmacokinetiek van tamoxifen en de metabolieten.

Amendement: Bepalen van de invloed van innametijdstip (ochtend, middag, avond) op de farmacokinetiek van tamoxifen en de metabolieten.

Farmacokinetische parameters die bepaald zullen worden (met behulp van het programma WinNonLin) zijn: area under the curve 0-24 hour (AUC_{0-24h}), maximum concentratie (C_{max}), dalspiegel (C_{dal}), klaring (CL).

Secundaire uitkomstmaten

Bepalen van verschillen in bijwerkingen tijdens tamoxifen inname in de ochtend vergeleken met inname in de avond (amendement: en middag).

Bijwerkingen zullen bijgehouden worden en met elkaar vergeleken worden afhankelijk van tijdstip van inname.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De selective estrogen-receptor modulator tamoxifen is nog steeds een belangrijk en frequent gebruikt geneesmiddel voor de behandeling van oestrogen receptor positieve borstkanker. Tamoxifen reduceert het risico op terugkeer van de ziekte en mortaliteit, echter niet alle vrouwen hebben baat bij tamoxifen behandeling. Daarnaast is er een groot verschil in bijwerkingen tussen patiënten. Inter-patient variabiliteit in tamoxifen metabolisme, dat wordt

beïnvloed door genetische-en omgevingsfactoren, kan mogelijk bijdragen aan de verschillen in effectiviteit en toxiciteit van tamoxifen. Echter, ook na correctie voor CYP2D6 genotype en het gebruik van CYP2D6 remmers is een grote inter-patient variabiliteit gevonden in endoxifen concentraties, wat suggereert dat andere factoren ook van invloed kunnen zijn op de farmacokinetiek van tamoxifen en op endoxifen concentraties.

Voor de verbetering van rationele farmacotherapie is zowel inter-patient als intra-patient variabiliteit van belang. Naast interindividuele verschillen in farmacokinetiek door CYP-polymorfismen en gebruik van CYP-enzym remmende co-medicatie, kan de potentie en/of toxiciteit van een geneesmiddel variëren door ritmische verschillen in biochemische en fysiologische factoren, afhankelijk van het tijdstip van inname.

Chronofarmacologie beschrijft het effect van het *timen* van inname van het geneesmiddel op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van het geneesmiddel. Het tijdstip van inname kan invloed hebben op de farmacokinetiek en daardoor de respons beïnvloeden. Er is aangetoond dat geneesmiddelrespons kan verschillen, afhankelijk van het tijdstip van inname. Aangezien er een circadiane variatie bestaat in activiteit van gastro-intestinale, hepatische en renale processen, kan de farmacokinetiek van een geneesmiddel variëren als een functie van inname-tijdstip.

Absorptie, distributie, metabolisme en eliminatie kunnen beïnvloed/gereguleerd worden door de circadiane klok, waardoor tamoxifen plasma farmacokinetiek kan variëren met de tijd en afhankelijk kan zijn van inname-tijdstip van de tamoxifen (inname in de morgen versus inname in de avond). Om deze reden willen we de invloed van het circadiane ritme op de farmacokinetiek van tamoxifen en de metabolieten onderzoeken.

Diurnale variaties in estradiol concentraties zijn waargenomen in premenopauzale vrouwen. In het geval van fluctuaties in oestrogeen levels gedurende de dag kan dit gevolg hebben voor de behandeling met tamoxifen. Om diurnale variatie in oestrogeen concentraties te onderzoeken worden plasma concentraties van dit hormoon bepaald op drie tijdstippen op een dag.

Amendement:

De invloed van circadiane ritmes op de farmacokinetiek van tamoxifen is onderzocht in muizen. Resultaten van deze preklinische studie, waarin 6 verschillende tijdstippen (8.00, 12.00, 16.00, 20.00, 0.00 en 4.00 uur) van tamoxifen toediening zijn onderzocht op de farmacokinetiek van tamoxifen en de metabolieten, suggereren circadiane veranderingen in farmacokinetiek van tamoxifen. Een verschil van 34% in tamoxifen AUC werd gevonden tussen de tijdstippen 08.00 uur en 20.00 uur van tamoxifen toediening. Echter de hoogste concentraties werden gevonden na toediening van tamoxifen om 0.00 uur. Door deze resultaten te vertalen naar mensen is het mogelijk dat de spiegels van tamoxifen en de actieve metabolieten hoger zijn na inname van tamoxifen in de

middag (13.00 uur). Om te onderzoeken of er verschillen zijn in farmacokinetiek tijdens inname van tamoxifen in de ochtend (08.00 uur), middag (13.00 uur) en avond (20.00 uur), zal er in de studie een extra (te onderzoeken) tijdstip van inname worden opgenomen (13.00 uur).

Doel van het onderzoek

Bepalen van de invloed van inname in de ochtend versus inname in de avond op de farmacokinetiek van tamoxifen en de metabolieten.

Amendement: Bepalen van de invloed van innametijdstip (ochtend (08.00 uur), middag (13.00 uur) en avond (20.00 uur)) op de farmacokinetiek van tamoxifen en de metabolieten.

Onderzoeksopzet

Dit is een studie naar de invloed van ochtend versus avond inname van tamoxifen op de farmacokinetiek van tamoxifen. Patiënten die behandeld worden met tamoxifen in een dosering van 20 of 40 mg zullen geïnccludeerd worden in de studie; 9 patiënten die tamoxifen in de ochtend innemen (groep 1) en 9 patiënten die tamoxifen in de avond innemen (groep 2). Voor het eerste studiedoel zal het volgende studieplan worden uitgevoerd. In groep 1 zullen de patiënten de tamoxifen in de ochtend innemen (+/- 8 uur) gedurende tenminste 4 weken. Patiënten zullen opgenomen worden gedurende 24 uur en PK samples zullen afgenomen worden. Dan zullen de patiënten switchen naar inname van de tamoxifen in de avond. Tijdens de tweede periode van de studie zal tamoxifen in de avond ingenomen worden (+/- 20.00 uur) gedurende tenminste 4 weken en ondergaan de patiënten een tweede opname met afname van verschillende PK-samples. Patiënten in groep 2 zullen dezelfde opnames met PK afnames ondergaan, alleen in de omgekeerde volgorde; eerst tijdens tamoxifen inname in de avond (+/- 20.00 uur voor tenminste 4 weken) en een tweede periode na tamoxifen inname in de ochtend (+/- 8.00 uur voor tenminste 4 weken).

Amendement:

Patiënten die al in de studie zijn geïnccludeerd (en twee farmacokinetiek perioden hebben ondergaan) zullen gevraagd worden om nog een derde periode te ondergaan voor afname van verschillende PK-samples na inname van tamoxifen in de middag (13.00 uur) gedurende tenminste 4 weken. Na de periode van inname van tamoxifen in de ochtend/avond, afhankelijk van de groep, zullen patiënten switchen naar inname van tamoxifen in de middag (+/- 13.00 uur voor tenminste 4 weken) en ondergaan een derde opname met afname van verschillende PK-samples. Echter, na deelname aan de studie zijn er een aantal patiënten gestopt met tamoxifen (door het beëindigen van de therapie van 2,5 jaar). Daarnaast zijn er mogelijk een aantal patiënten die niet verder willen deelnemen aan de studie voor een derde opname met afname van verschillende PK-samples. Om toch uiteindelijk de farmacokinetische resultaten van 18 patiënten te verkrijgen,

die drie perioden van verschillende tijdstippen van inname hebben afgerond gevolgd door opname met afname van verschillende PK-samples, zullen een aantal nieuwe patiënten geïnccludeerd moeten worden in de studie (naast de al 18 geïnccludeerde patiënten). Voor deelname aan de derde periode van de studie (tamoxifen inname in de middag en afnemen PK-samples) dient de patient een (additionale) PIF getekend te hebben (PIF (amendement), versie 4). Nieuw geïnccludeerde patiënten dienen deze PIF ook te tekenen.

PK-samples zullen ook gebruikt worden voor het bepalen van de 4 β -hydroxycholesterol/holesterol ratio (endogene CYP3A4/5 marker).

Voor het secundaire studiedoel zullen patiënten gevolgd worden tijdens de studieperiode. Aan het begin van de studie en op PK-dagen zullen bijwerkingen bijgehouden worden. Daarnaast zullen bijwerkingen door de patient bijgehouden worden in een dagboek. Verschillen in bijwerkingen zullen mogelijk bepaald worden.

Voor het bepalen van het 'chronotype' van een patient (bepalen of iemand een ochtend of een avond persoon is) zal de patient gevraagd worden om een korte vragenlijst in te vullen (met 5 vragen).

Voor het bepalen van diurnale variaties in oestrogen concentraties worden plasma concentraties van dit hormoon bepaald op drie tijdstippen gedurende een dag. Aangezien estradiol concentraties bleken te pieken in de ochtend (~8 uur) en dal spiegels werden gezien laat in de middag/avond zullen estrogen concentraties bepaald worden in de ochtend (8.00 uur), middag (16.00 uur), avond (20.00 uur) en nacht (04.00 uur).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen switchen van tamoxifen inname in de ochtend naar inname in de avond of van tamoxifen inname in de avond naar inname in de ochtend. Amendement: Patiënten zullen voor een tweede keer switchen van tamoxifen inname in de ochtend of avond naar inname in de middag.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten lopen alleen risico op complicaties gerelateerd aan bloedafname. Echter, bloedsamples zullen afgenomen worden door deskundig personeel. In het geval er een significant verschillende endoxifen blootstelling gevonden wordt tijdens inname in de ochtend, middag of avond kan er mogelijk een advies worden gegeven over tijdstip van tamoxifen inname. Dit kan bijdragen aan het optimaliseren van de tamoxifen behandeling.

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)

- Histologisch bewezen diagnose van borstkanker, waarvoor behandeling met tamoxifen is geïndiceerd (bepaald door behandelend arts);
- Gebruik van tamoxifen voor tenminste 4 weken en de intentie tot het continueren van de therapie tot het einde van de studie;
- Leeftijd > 18 jaar;
- WHO performance ≤ 1 ;
- Written informed consent;
- Adequate renale en hepatische functies (zie protocol);

- Adequate hematologische bloedwaarden (zie protocol);
- 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.

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;
- 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: 10-07-2012

Aantal proefpersonen: 18

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: 05-03-2012

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-07-2012

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-02-2013

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-03-2013

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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2012-000406-29-NL

NL39651.078.12