

Fase I interactiestudie van docetaxel en tolbutamide bij supplementatie van mariadistel

Gepubliceerd: 29-10-2010 Laatst bijgewerkt: 15-05-2024

Primair: Het vaststellen van een farmacokinetische interactie tussen mariadistel en docetaxel, en tussen mariadistel en tolbutamide bij patiënten met kanker. Secundair: De veiligheid bepalen van het gebruik van mariadistel in combinatie met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39305

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Interactiestudie van Docetaxel en Tobutamide in combinatie met Mariadistel

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

kanker, kwaadaardige tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: KWF Kankerbestrijding

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Docetaxel, Interactie, Mariadistel, Tolbutamide

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De belangrijkste vast te stellen parameter is de concentratie van docetaxel en tolbutamide in het bloed en het verloop van deze concentratie in de tijd in aanwezigheid danwel afwezigheid van mariadistel.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire parameters zijn toxiciteiten die patiënten ervaren van docetaxel in aanwezigheid danwel afwezigheid van mariadistel.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het gebruik van complementaire en alternatieve medicijnen (CAM) door kankerpatienten is de laatste jaren toegenomen. We denken dat interacties tussen CAM en antikanker geneesmiddelen onverwachte klinische toxiciteiten en onderbehandeling bij kankerpatienten met chemotherapie kunnen verklaren. Mariadistel is een voedingssupplement op kruidenbasis en wordt door veel kankerpatiënten op vrijwillige basis gebruikt om de lever te ondersteunen bij de afbraak van vetrijk voedsel, alcohol, nicotine en andere genotsmiddelen. In vitro onderzoek in ons laboratorium aan de Universiteit Utrecht heeft aangetoond dat mariadistel de activiteit van de leverenzymen CYP3A4 en CYP2C9 remt. De biologische beschikbaarheid van antikanker middelen die door deze enzymen worden gemetaboliseerd, zouden i.c.m. mariadistel verhoogd kunnen worden, mogelijk resulterend in een toename van klinische toxiciteiten. Om het klinische belang van CYP3A4- en CYP2C9-remming te bepalen bij kankerpatienten wordt mariadistel toegediend aan kankerpatienten met het antikanker middel docetaxel (CYP3A4-substraat) en een subtherapeutische dosering van het orale antidiabeticum tolbutamide (CYP2C9-substraat). Voor tolbutamide als CYP2C9-substraat is gekozen, omdat er geen antikanker middelen zijn die hoofdzakelijk door CYP2C9 worden gemetaboliseerd en we toch het effect van mariadistel op dit enzym willen onderzoeken. Het effect van mariadistel op CYP2C9-activiteit is namelijk wel van belang, omdat dit enzym gedeeltelijk

betrokken is bij de afbraak van antikanker middelen en de bijkomende co-medicatie.

Tot op heden zijn er nog geen klinische studies uitgevoerd naar de interactie tussen mariadistel en docetaxel/tolbutamide. Vanwege het ontbreken van dergelijke studies en om de klinische relevantie te bepalen van de in vitro remming van CYP3A4 en CYP2C9 door mariadistel, is deze interactie studie essentieel. Uiteindelijk zullen de resultaten van dit onderzoek worden gebruikt bij de totstandkoming van richtlijnen omtrent CAM-gebruik door kankerpatienten.

Doel van het onderzoek

Primair:

Het vaststellen van een farmacokinetische interactie tussen mariadistel en docetaxel, en tussen mariadistel en tolbutamide bij patiënten met kanker.

Secundair:

De veiligheid bepalen van het gebruik van mariadistel in combinatie met docetaxel en tolbutamide.

Het opstellen van richtlijnen ten aanzien van het gelijktijdig gebruik van complementaire, alternatieve medicijnen (CAM) en antikanker geneesmiddelen. Deze richtlijnen hebben als doel om ongewenste interacties tussen CAM en antikankermiddelen te voorkomen.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 1, open label, gerandomiseerde, crossover interactiestudie.

Geïnccludeerde patiënten worden gerandomiseerd in cohort A of B.

Cohort A

Cyclus 1

Dag 0 van cyclus 1 start in de morgen met orale inname van een mariadistelcapsule. Gedurende 4 dagen (tot en met dag 3) zullen deze capsules worden ingenomen in een dosering van 3 maal daags 1 capsule.

Om ongeveer 09.00 uur op dag 1 krijgen de patiënten een subtherapeutische dosering van 250 mg tolbutamide (oraal). Vervolgens, om ongeveer 10.00 uur, wordt 135 mg docetaxel intraveneus toegediend gedurende 2 uur. De dosis van 135 mg is gebaseerd op een veilige dosis van 75 mg/m² en een gemiddeld lichaamsoppervlakte van 1.8 m². De farmacokinetiek van docetaxel en tolbutamide zal worden gevolgd tot 48 uur (dag 3) na de start van het docetaxelinfuus. Tevens zal op dag 1 eenmaal bloed worden afgenomen om het CYP2C9 genotype te bepalen.

Na dag 3 volgt een wash out periode tot en met dag 21.

Cyclus 2

Op dag 1 van cyclus 2 zullen docetaxel (135 mg, IV) en tolbutamide (250 mg, PO) volgens hetzelfde schema als in cyclus 1 worden toegediend (nu zonder supplementatie van mariadistel). De farmacokinetiek van docetaxel en tolbutamide zal worden gevolgd tot 48 uur (dag 3) na de start van het docetaxelinfuus.

Cohort B

Cyclus 1

Cyclus 1 start op dag 1 om ongeveer 09.00 uur met orale toediening van 250 mg tolbutamide. Omstreeks 10.00 uur wordt docetaxel tijdens een 2-uur durend infuus intraveneus toegediend. De dosis van 135 mg is gebaseerd op een veilige dosis van 75 mg/m² en een gemiddeld lichaamsoppervlakte van 1.8 m². De farmacokinetiek van docetaxel en tolbutamide zal worden gevolgd tot 48 uur (dag 3) na de start van het docetaxelinfuus. Tevens zal op dag 1 eenmaal bloed worden afgenomen om het CYP2C9 genotype te bepalen.

Cyclus 2

Dag 0 van cyclus 2 start in de morgen met orale inname van een mariadistelcapsule. Gedurende 4 dagen (tot en met dag 3) zullen deze capsules worden ingenomen in een dosering van 3 maal daags 1 capsule.

Om ongeveer 09.00 uur op dag 1 krijgen de patiënten een subtherapeutische dosering van 250 mg tolbutamide (oraal) toegediend. Rond 10.00 uur wordt 135 mg docetaxel (IV) in 2 uur toegediend. De farmacokinetiek van docetaxel en tolbutamide zal worden gevolgd tot 48 uur (dag 3) na de start van het docetaxelinfuus.

De afgenomen bloedmonsters zullen uiterlijk tot het einde van de studie worden bewaard en na afloop van het onderzoek worden vernietigd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Toediening van 135 mg docetaxel en 250 mg tolbutamide op dag 1 van cyclus 1 en 2.
- Toediening van 3 x daags 1 mariadistelcapsule gedurende 4 dagen.
- 2x ziekenhuisopname van 24 uur met bloedafnames voor kinetiek (incl 1 bloedafname voor CYP2C9-genotypering).
- 6x visite met lichamelijk onderzoek en bloedafname voor veiligheid.

Inschatting van belasting en risico

- Toediening van 135 mg docetaxel en 250 mg tolbutamide op dag1 van cyclus 1 en 2.
- Toediening van 3 x daags 1 mariadistelcapsule gedurende 4 dagen.
- 2x ziekenhuisopname van 24 uur met bloedafnames voor kinetiek (incl 1 bloedafname voor CYP2C9-genotypering).
- 6x visite met lichamelijk onderzoek en bloedafname voor veiligheid en/of kinetiek.

Toxiciteiten van docetaxel zullen patiënten ook ervaren als ze niet meedoen met de studie en standaardtherapie met docetaxel krijgen. Patiënten krijgen een lagere dosering docetaxel (135 mg) dan de standaarddosering (75-100 mg/m²). Van mariadistel en tolbutamide in een subtherapeutische dosering van 250 mg worden geen toxiciteiten verwacht. Er is een gering risico op blauwe plekken door bloedafname.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
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. Patienten met kanker die mogelijk voordeel hebben van een behandeling met docetaxel, bijv. patienten met gevorderde borstkanker, maag-, slokdarm-, blaas-, of eierstokkanker, patienten met een niet-kleincellig longcarcinoom, hoofd/hals- of prostaatkanker.
2. Histologisch of cytologisch bewezen maligniteit
3. Leeftijd ≥ 18 jaar
4. Performance: WHO ≤ 2
5. Patient is in staat en bereid tot het geven van schriftelijk informed consent
6. Patient is in staat en bereid tot inname en binnenhouden van orale medicatie
7. Patient is in staat en bereid tot het ondergaan van bloedafnames ten behoeve van farmacokinetisch onderzoek
8. Patient is bereid tot het adequaat volgen van het studieprotocol en zich te houden aan de bijbehorende dieetregels.
9. Levensverwachting > 3 maanden die het adequaat vervolgen van toxiciteiten en anti-tumor activiteit mogelijk maakt
10. Minimaal acceptabele veiligheids-laboratoriumwaarden:
 - a) ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$
 - b) Bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/L$
 - c) Leverfunctie gedefinieerd als serum bilirubine ≤ 1.5 keer de ULN, en ALT en AST ≤ 2.5 keer de ULN
 - d) Nierfunctie gedefinieerd als serum creatinine ≤ 1.5 keer de ULN of creatinine klaring ≥ 50 mL/min (berekend met Cockcroft-Gault formule)
11. Geen radio- of chemotherapie binnen minimaal 4 weken voor aanvang van de studie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Behandeling met studiemedicatie binnen 30 dagen voor studiestart.
2. Zwangere of borstvoedende vrouwen
3. Gelijktijdig gebruik van genees- of voedingsmiddelen die MDR, CYP2C9 en CYP3A moduleren. Bijv. amiodaron, fluconazol, ketoconazol, clarithromycine, rifampicine, calciumantagonisten (verapamil, dihydropyridines), cyclosporine, kinidine, kinine, tamoxifen, megestrol, grapefruitsap, HIV proteaseremmers, St. Janskruid.
4. Onbetrouwbare anticonceptieve methoden (anders dan condoom, orale anticonceptiva, onthouding van geslachtsgemeenschap en sterilisatie).
5. Wettelijke onbekwaamheid.
6. Patiënten met type I of II diabetes mellitus
7. Chronisch gebruik van H2-receptor antagonisten of protonpompremmers.
8. Onopgeloste toxiciteiten ($> \text{graad } 1$) van vorige chemotherapie.
9. Darmobstructie of motiliteitsstoornissen, die de absorptie van geneesmiddelen kunnen beïnvloeden.
10. Neurologische aandoening waardoor de patiënt een vergroot risico loopt op perifere of centrale neurotoxiciteit.

11. Symptomatische cerebrale of leptomeningeale metastasen.
12. Patiënten met ongecontroleerde infectieziekten of HIV-1 of HIV-2 type patiënten.
13. Gebruik van kruidensupplementen (met name mariadistel) binnen 6 weken voor aanvang van de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	05-03-2012
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Taxotere
Generieke naam:	Docetaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tolbutamide
Generieke naam:	Tolbutamide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 27803

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2010-023415-34-NL

Register

CCMO

OMON

ID

NL34285.031.10

NL-OMON27803