

Fenotyperen van CYP2D6 in niet-gemetastaseerde en in gemetastaseerde borstkankerpatienten met cachexie, die tamoxifen gebruiken

Gepubliceerd: 05-02-2013 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

-Het bepalen van het klinisch CYP2D6 fenotype in gemetastaseerde borstkankerpatienten versus niet-gemetastaseerde borstkanker patienten door middel van een 13C-dextromethorfan ademtest-het correleren van het CYP2D6 klinisch fenotype met serum...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39759

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

metCYP

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

borstkanker

Aandoening

borstkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: borstkanker, CYP2D6, dxtromethorfan, tamoxifen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Parameters die betrekking hebben op het CYP2D6 klinisch fenotype zullen worden verzameld::

- DOB waardent=0-120
- AUCDOB0-120
- Cumulative percentage of dose recovery (cPDR)

Serum endoxifen waarden

Secundaire uitkomstmaten

- bepaling nier- en leverfunctie
- bepaling van parameters die mogelijk geassocieerd zijn met verminderd metabolisme: -interleukine 6, TNF-alfa, albumine

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tamoxifen wordt gebruikt voor de behandeling van lokale (LBC) en gevorderde / gemetastaseerde hormoon positieve (HR +) borstkanker (MBC). Een derde van de vrouwen met een HR + LBC profiteert van adjuvant tamoxifen, maar in twee derde van de gevallen keert de ziekte terug. In MBC is de respons ook maar 27%. Deze variabele respons op behandeling met tamoxifen kan gedeeltelijk worden

verklaard door individuele variabiliteit in biotransformatie van tamoxifen tot actieve metabolieten, waarvan endoxifen de meest belangrijke is. CYP2D6-gemedieerd metabolisme wordt beschouwd als de belangrijkste route van activering tot het actieve endoxifen.

CYP2D6-voorspeld fenotype is een belangrijke voorspeller van resultaat van de behandeling bij vrouwen die tamoxifen krijgen voor MBC, waarin gelijktijdige toediening van CYP2D6-remmers het resultaat van de behandeling met tamoxifen verslechtert. Er werd aangetoond dat met dextromethorfan als CYP2D6-fenotyperingsproefmiddel de blootstelling van patiënten met borstkanker aan endoxifen voorspelt. Deze studies benadrukken de waarde van CYP2D6-fenotypering boven CYP2D6-genotypering wanneer bijdragende factoren, zoals co-medicatie aanwezig zijn.

Voor CYP2C19 werd een discordantie gevonden tussen het genotype en het werkelijke fenotype bij patiënten met vergevorderde uitgezaaide kanker. Een mogelijke verklaring voor deze discrepantie is de invloed van verhoogde niveaus van cytokinen bij gemetastaseerde ziekte op het metabolisme. Cytokines zoals IL6 en TNF α zijn in verband gebracht met een verminderde CYP1A2, CYP2C en CYP3A-gemedieerd metabolisme bij vrouwen. Hoewel niet onderzocht, is het zeer waarschijnlijk dat het hetzelfde mechanisme geldt voor CYP2D6 bij patiënten met gevorderde kanker.

Een discrepantie tussen het CYP2D6-genotype en phenotype kan gevolgen hebben voor de dosering van geneesmiddelen die door dit enzym worden gemetaboliseerd. Daarom is het belangrijk om het werkelijke CYP2D6-fenotype door middel van een ¹³C-dextrometorfan-ademtest te vergelijken tussen LBC en MBC-patiënten met cachexie die momenteel behandeld worden met tamoxifen.

Doel van het onderzoek

- Het bepalen van het klinisch CYP2D6-fenotype in gemetastaseerde borstkankerpatienten versus niet-gemetastaseerde borstkankerpatienten door middel van een ¹³C-dextromethorfan-ademtest
- het correleren van het CYP2D6-klinisch fenotype met serum endoxifen-waarden
- het bepalen van de correlatie tussen stoffen in het bloed die het metabolisme kunnen beïnvloeden (IL6-TNF α en hypoalbuminemie) en CYP2D6-klinisch fenotype en serum endoxifen-waarden.

Onderzoeksopzet

De studie is ontworpen als een cross-sectionele fenotyperingsstudie bij niet-gemetastaseerde en bij gemetastaseerde borstkankerpatienten, die behandeld worden met tamoxifen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Bepaling van het CYP2D6-klinisch fenotype dmv een ¹³C-dextrometorfan-ademtest met 50 mg ¹³C-dextromethorfan als proefmiddel

Inschatting van belasting en risico

Patienten wordt gevraagd om nuchter te zijn voor het onderzoek en gedurende de ademtest. Patienten mogen 2 uur na de start van de test weer eten. Patienten krijgen 50 mg ¹³C-dextrmeorfan oraal toediend. Hier zijn geen ernstige bijwerkingen van te verwachten. Patienten worden gedurende de test geobserveerd, en mogen de onderzoeksafdeling niet verlaten,

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
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)

Vrouwen met hormoon receptor positieve niet-gemetastaseerde of gemetastaseerde (aanwezigheid van tenminste 1 viscerale metastase) borstkanker, die tenminste 2 maanden worden behandeld met tamoxifen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- aanwezigheid van infectieziekte
- behandeling met chemotherapie in de laatste 4 weken
- behandeling met CYP2D6 interacterende medicatie
- gebruik van alcohol korter dan 24 uur voor de test
- ernstige astma/COPD
- ernstige nier en/of leverinsufficiëntie
- het gebruik van dextromethorfan korter dan 24 uur voor de test

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 13-02-2013

Aantal proefpersonen: 16

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-02-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-08-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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
CCMO	NL41848.058.12