

Farmacogenetica van Mitotaan

Gepubliceerd: 18-03-2015 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Het primaire doel heeft vooral met genetische DNA varianten van doen en pas daarna met de dosering van Mitotaan. Er wordt primair gekeken naar de (significante) associatie tussen de mitotaan klaring berekend met het PK model en een of meer SNP'...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Aandoeningen van de bijnier
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON42303

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Farmacogenetica van Mitotaan

Aandoening

- Aandoeningen van de bijnier

Synoniemen aandoening

bijniercarcinoom, bijnierkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Maxima Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Personal Grant van Principal Investigator

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bijnierschorscarcinoom, farmacogenetica, mitotaan

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De (significante) associatie tussen de mitotaan klaring berekend met het PK model en een of meer SNP's geïdentificeerd met de DMET-array.

Secundaire uitkomstmaten

- Associatie tussen beschreven bijwerkingen van mitotaan en
- Associatie tussen de duur tot het bereiken van een mitotaan spiegel van ≥ 14 mg/L en een of meer SNP's geïdentificeerd met de DMET-array.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bijnierschorscarcinoom (adrenocorticaal carcinoom; ACC) is een zeldzame maar agressieve ziekte met een incidentie van 0,5-2,0 per miljoen per jaar. De algemene overleving is slecht, met een 5-jaars overleving van 37-47%. Mitotaan (o, p`DDD) is het enige geregistreerde middel voor de behandeling van ACC. Het heeft een anti adrenerge werking. Het precieze werkingsmechanisme is tot op heden niet goed opgehelderd, echter wordt mitotaan zowel in adjuvante setting als bij patiënten met metastasen gebruikt. Mitotaan heeft een klein therapeutisch venster van 14-20 mg/l. Het therapeutisch effect van mitotaan is alleen aangetoond bij patiënten met een bloedspiegel van 14 mg/l en hoger. Spiegel van 20 mg/l en hoger zijn geassocieerd met verhoogde toxiciteit voor de patiënt. De bijwerkingen die patiënten ervaren zijn met name gastro-intestinaal en neurologisch. Deze bijwerkingen kunnen dermate belastend zijn dat ze leiden tot tijdelijke of definitieve stopzetting van de mitotaan therapie.

Er is weinig bekend over de farmacokinetiek en farmacodynamiek van mitotaan. Mitotaan blijkt ongeveer 35 tot 40% te worden geabsorbeerd door het lichaam. Het is een lipofiel geneesmiddel met een lange halfwaardetijd van weken tot maanden. Er is geen duidelijke relatie bekend tussen de gegeven orale mitotaandosering en de plasmaconcentratie gemeten in het bloed van de patiënt. Huidige doseringsschema's van mitotaan zijn gebaseerd op de ervaring van medisch deskundigen. Zowel hoge dosis (6 gram per dag) als lage dosis (4 gram per dag) strategieën worden gebruikt voor de opbouwfase van de mitotaanspiegel in het bloed. Therapeutische spiegels kunnen worden bereikt met beide. Een

recente farmacokinetiek (PK) studie toonde aan dat patiënten behandeld conform het hoge doseringsschema de therapeutische spiegel van $\geq 14\text{mg/L}$ niet significant sneller bereiken dan patiënten bij wie een lage doseringsstrategie wordt gehanteerd.

Sommige patiënten bereiken het therapeutische niveau van mitotaan in *slechts* enkele weken, terwijl anderen daar enkele maanden over kunnen doen of zelfs de therapeutische spiegel niet bereiken. Al deze onberekenbare en onbekende eigenschappen van mitotaan maken het lastig voor de specialist om de mitotaan dosering adequaat op te hogen voor de patiënt op een manier dat de patiënt een therapeutische spiegel bereikt maar zonder de toxiciteit te verhogen.

Medicamenteuze therapie in het algemeen laat grote variabiliteit zien in de werking/effectiviteit voor de individuele patiënt. Dit kan leiden tot zowel therapeutisch falen/niet effectief zijn van de behandeling of zelfs tot bijwerkingen voor de patiënt. Dientengevolge is er meer leed voor de patiënten en additionele kosten voor de samenleving. Deze inter-individuele variabiliteit in werking van medicijnen wordt veroorzaakt door o.a. klinische factoren zoals leeftijd, nier- en leverfunctie, co-morbiditeit, geneesmiddeleninteracties, voedingstoestand, intoxicaties en ook door farmacogenetisch verschillen.

Recent onderzoek vanuit de onderzoeksgroep van het Maxima Medisch Centrum heeft aangetoond dat er voor mitotaan geen significante correlaties bestaan tussen gewicht, leeftijd, geslacht, lengte en de farmacokinetiek van mitotaan. De variabiliteit in mitotaan vereiste kan dus niet worden verklaard door deze klinische factoren, met andere woorden de resterende variabiliteit zou hypothetisch worden verklaard door farmacogenetische verschillen tussen patiënten. Recent onderzoek uit Italië laat zien dat patiënten met een bepaald genotype van het CYP2B6 gen een hogere mitotaan plasmaconcentratie behalen binnen drie maanden behandeling. Dit ondersteunt onze hypothese.

Farmacogenetica is een onderzoeksdiscipline dat o.a. genetische polymorfismen in genen betrokken bij medicijn absorptie, distributie, metabolisme en excretie analyseert. Deze polymorfismen zijn vaak betrokken bij inter-individuele verschillen in respons op farmacotherapie. Identificatie van dergelijke polymorfismen biedt de mogelijkheid om het gedrag van een geneesmiddel voor een individuele patiënt te voorspellen. Dit maakt individualisering van een medicamenteuze behandeling mogelijk, waarbij de geïdentificeerde polymorfismen van een patiënt meewegen in de keuze van het medicijn en de dosering. Er wordt in de literatuur gesuggereerd dat wanneer de farmacologische therapie zou worden gebaseerd op het genotype van de patiënt, dit de werkzaamheid in 10-20% van alle therapieën zou verbeteren en de bijwerkingen verminderen met 10-15%.

Het klinische belang van *op-genotype-gebaseerde* dosering hangt af van een aantal variabelen. Genotype specifieke dosering is met name belangrijk voor geneesmiddelen met een kleine therapeutische range, omdat in dit soort medicatie kleine aanpassingen van de dosering kan leiden tot grote effecten wat betreft therapeutische respons en bijwerkingen. Vooral geneesmiddelen die

chronisch worden gebruikt en geneesmiddeltherapieën waarin er een grote tijdsvertraging aanwezig is tussen het starten van de behandeling en het therapeutisch effect zouden baat kunnen hebben van genotyperings onderzoek. Dit is zeker het geval voor medicamenteuze therapieën waarbij sprake is van een hoog percentage *non-responders*. Andere belangrijke factoren zijn de effectgrootte van de klinische parameters en de allel frequentie, waar deze bepalen hoeveel mensen kunnen profiteren van gepersonaliseerde dosisaanpassing.

Alle bovengenoemde eigenschappen zijn relevant voor mitotane therapie: mitotane heeft een kleine therapeutische breedte, het duurt vaak meer dan drie maanden om therapeutische spiegels te bereiken en het wordt vaak langdurig gebruikt (adjuvante therapie duurt 2 jaar) en bijna alle patiënten ervaren significante bijwerkingen. Daarnaast is er geen goed alternatief voor mitotaan, wat optimale behandeling des te belangrijker maakt.

Deze argumenten maken mitotaan een goede kandidaat voor een genetisch *aangemeten* dosering met het doel snel doch draaglijk therapeutische spiegels te bereiken en het optreden van ernstige bijwerkingen te voorkomen.

Zoals gezegd, er is weinig bekend over het metabolisme van mitotaan. Mitotaan wordt gemetaboliseerd tot het de metabolieten 1,1- (o, p`-dichlorodifenyl) azijnzuur (o, p`DDA) en 1,1- (o, p`-dichlorodifenyl) -2,2 dichlooretheen (o, p`DDE) door respectievelijk β - en α -hydroxylatie; de exacte locatie voor dit proces (d.w.z. bijnierschors of lever) is onbekend. De actieve werkzame metaboliet blijkt met name o,p`DDA te zijn. Verschillende studies hebben gesuggereerd dat hepatische metabolisering plaatsvindt door het cytochroom P450-systeem, maar het exacte enzym blijft tot op heden onbekend. Het is aangetoond dat mitotaan CYP3A4 induceert; inductie van CYP2C9 door mitotaan is ook gesuggereerd in verschillende studies. De metabolieten van mitotaan worden uitgescheiden zowel via de ontlasting en urine.

De DMET (Drug Metabolizing Enzymes and Transporters) platform is een relatief nieuwe DNA-array, ontwikkeld voor de beoordeling van het genotype van een patiënt met betrekking tot het metabolisme. Dit is een gestandaardiseerde genetische set gebruikt om 1936 varianten in 225 genen betrokken bij de absorptie, de distributie, metabolisme en eliminatie (ADME) te analyseren. Het is uitermate geschikt voor farmacogenetisch onderzoek, want het bevat de grote meerderheid van de genen die actief zijn in het metabolisme van medicatie. Andere analytische mogelijkheden zijn de gen-gerichte aanpak en de genoom-brede analyse. De gen-gerichte benadering is niet mogelijk omdat we niet weten op welk gen te concentreren en de genoom-brede analyse is te breed voor het doel van deze studie.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel heeft vooral met genetische DNA varianten van doen en pas daarna met de dosering van Mitotaan. Er wordt primair gekeken naar de (significante) associatie tussen de mitotaan klaring berekend met het PK model

en een of meer SNP's geïdentificeerd met de DMET-array.

Secundair doel:

a) Onderzoeken welke genetische varianten binnen een bepaald gedeelte van het DNA* de verschillen verklaren in benodigde tijdsduur tot het bereiken van de therapeutische plasmaconcentratie.

b) Onderzoeken welke genetische varianten binnen een bepaald gedeelte van het DNA* de verschillen verklaren in benodigde dosering voor het bereiken van de therapeutische plasmaconcentratie.

c) Onderzoeken welke genetische varianten binnen een bepaald gedeelte van het DNA* de verschillen verklaren in geobserveerde bijwerkingen ten gevolge van de behandeling met mitotaan.

Onze hypothese is dat de opbouw van de mitotaan plasmaconcentratie afhankelijk is van specifieke genetische factoren, in het bijzonder de zogenaamde cytochroom P enzymen. Indien dergelijke genetische factoren kunnen worden geïdentificeerd en geïmplementeerd in een model dat de absorptie, distributie en excretie van mitotaan berekent, kan de doseringsstrategie individueel worden bepaald. Derhalve kan de effectiviteit van de behandeling worden vergroot terwijl de ernst en de frequentie van de bijwerkingen afnemen.

Indien genetische variabelen kunnen worden toegevoegd aan een voorspellend therapiemodel voor mitotaan, dan kan het therapeutisch effect van mitotaan voor de patiënt sneller worden behaald en nauwkeuriger worden voorspeld. Bovendien kan de dosering nauwkeuriger worden afgestemd, waarbij de patiënt minder bijwerkingen ervaart en de kwaliteit van leven wordt verbeterd.

Zodoende kunnen de totale overleving, ziektevrije overleving en kwaliteit van leven worden verbeterd door een bestaande behandeling beter te benutten.

* DNA van genen betrokken bij de absorptie, distributie, activering en excretie van geneesmiddelen

Onderzoeksopzet

Patiënten met bewezen bijnierschorscarcinoom die met mitotaan worden behandeld zullen worden geïnccludeerd. Dit kan zowel gaan om mitotaan als aanvullende behandeling na een operatie om het terugkomen van de ziekte te voorkomen (adjuvant) als een behandeling bij reeds uitgezaaide ziekte. Voorwaarde hierbij is dat patiënten ten minste 24 weken therapeutisch worden behandeld met Mitotaan.

Om een uitspraak te kunnen doen over een mogelijk significante invloed van de genetische variabiliteit is er een schatting gemaakt dat het nodig is om DNA te includeren van 50 patiënten. Het gaat hier om 1 buisje bloed per patiënt. Het DNA van patiënten wordt onderzocht met een speciale techniek, de zogenaamde Drug Metabolizing Enzymes and Transporters (DMET)-array waarmee >2000 bekende variaties in 225 genen betrokken bij het verwerkingsproces van een medicijn door het lichaam kunnen worden geïdentificeerd.

Er zal vervolgens worden gezocht naar een verband tussen de individuele variaties op genniveau en:

1. de benodigde dosering en duur van de opbouwfase tot de eerst gemeten mitotaan spiegel van $\geq 14\text{mg/L}$,
2. de dosering ten behoeve van onderhoud van een evenwichtsspiegel.

Inschatting van belasting en risico

Voor proefpersonen van wie het bloed al is opgeslagen, is er geen extra last. Voor proefpersonen voor wie dit niet het geval is, wordt de verwachte last van dit protocol geminimaliseerd tot een venapunctie. De last die is beschreven voor een venapunctie, is dat wanneer de naald wordt ingebracht om bloed af te nemen: sommige mensen matige pijn ervaren, terwijl anderen het ervaren als slecht een prik of stekend gevoel. Ook na de handeling beschrijven sommige patiënten nog een lichte pijn. Zeldzame risico's voor de minimaal invasieve venapunctie zijn: overmatig bloeden, flauwvallen of een licht gevoel in het hoofd hebben, hematoom of een bloeding onder de huid, infectie en de noodzaak van meerdere puncties om de ader te vinden.

Contactpersonen

Publiek

Maxima Medisch Centrum

Dominee Theodor Fliednerstraat 1
Eindhoven 5631 BM
NL

Wetenschappelijk

Maxima Medisch Centrum

Dominee Theodor Fliednerstraat 1
Eindhoven 5631 BM
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)

- Patiënten van 18 jaar of ouder.
- Histologisch bewezen bijnierschorscarcinoom.
- De patiënt is behandeld met mitotaan gedurende 24 weken of langer.
- Bij voorkeur heeft de patiënt een spiegel bereikt van $\geq 14\text{mg/L}$
- De patiënt moet informed consent hebben getekend voor de ENS@T registratie en of/
- Informed consent indien de patiënt separaat wordt benaderd voor het afstaan van één EDTA bloed.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Geen mitotaan dosering of plasma spiegels bekend.
- Gelijktijdige behandeling van mitotaan met intraveneuze chemotherapie.

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: 27-03-2015
Aantal proefpersonen: 50
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-03-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Maxima Medisch Centrum (Veldhoven)

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	NL51988.015.14