

Fenotyperingsstudie naar de CYP3A4 activiteit in patienten met prostaat carcinoom in vergelijking met mannelijke patienten met andere soorten solide tumoren, onderzocht met midazolam

Gepubliceerd: 02-02-2021 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Doel van het onderzoek is het vaststellen van de CYP3A4 activiteit en deze vergelijken tussen mannen met een testosteron level op castratie niveau (prostaatkanker patienten die behandeld worden met hormoontherapie) en mannen met een normaal...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51249

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fenotypering van CYP3A4 activiteit met Midazolam

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

prostaat kanker en andere typen van solide tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: NKI-AVL

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: andere solide tumoren, CYP3A4 activiteit, midazolam, prostaat carcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De CYP3A4 activiteit zal worden bepaald door middel van het bepalen van de klaring van midazolam en dit zal worden vergeleken voor de 2 groepen.

Secundaire uitkomstmaten

- bepalen van de plasma concentraties van midazolam
- bepalen van de farmacokinetiek van de metabolieten van midazolam
- retrospectieve analyse van de aanwezigheid van single nucleotide polymorphismen in de genen die CYP3A4 activiteit kunnen beïnvloeden.
- als exploratief onderdeel zal de farmacokinetiek na orale en intraveneuze blootstelling van midazolam worden vergeleken ter evaluatie van de gastro-intestinale + hepatische danwel alleen de hepatische CYP3A4 activiteit.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Vanuit de behandeling met intravenous en oraal docetaxel zijn verschillen gevonden tussen de farmacokinetiek van docetaxel bij patiënten met prostaatcarcinoom in vergelijking met patiënten met andere soorten van solide tumoren. Mogelijk is er sprake van een veranderde activiteit van CYP3A4 tussen deze twee groepen, als gevolg van testosteronverlagende behandeling bij de patiënten met een prostaatcarcinoom. CYP3A4 is een belangrijke determinant in het metabolisme van zeer veel medicijnen. Verandering van de farmacokinetiek

dan enerzijds leiden tot meer bijwerkingen in het geval van hogere medicijnspiegels, dan wel verminderde werkzaamheid in het geval van lagere spiegels. Dit onderzoek is gericht op verschillen in de CYP3A4 activiteit en beoogt hiermee kennis te vergaren voor het optimaliseren van de behandeling met vele medicijnen die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden, voor patiënten met een prostaatkarcinoom of een andere soort solide tumor. Dit is niet alleen voor chemotherapie van belang, maar kan belangrijk zijn voor voor CYP3A4 gemetaboliseerde medicijnen, waarvan bijvoorbeeld dexamethason en fentanyl veel gebruikte medicijnen zijn door oncologische patiënten.

Doel van het onderzoek

Doel van het onderzoek is het vaststellen van de CYP3A4 activiteit en deze vergelijken tussen mannen met een testosteron level op castratie niveau (prostaatkanker patiënten die behandeld worden met hormoontherapie) en mannen met een normaal testosteron niveau (patiënten met een andere solid tumor). Naar verwachting heeft de eerste groep een verhoogde CYP3A4 activiteit.

Onderzoekopzet

In totaal zullen 18 patiënten geïncludeerd worden, waarvan 9 in de eerste groep (prostaatkanker met hormoontherapie) en 9 in de 2e groep (mannen met een andere vorm van kanker). Alle patiënten zullen op dag 1 oraal midazolam krijgen (2 mg), waarna tot 8 uur na inname bloed zal worden afgenomen voor de farmacokinetiek van midazolam. Alle patiënten zullen op dag 2 intraveneus midazolam krijgen (1 mg), waarna tot 8 uur na toediening bloed zal worden afgenomen voor de farmacokinetiek van midazolam. De klaring van midazolam zal worden bepaald als fenotyperingstest voor de CYP3A4 activiteit. De farmacokinetiek na orale en intraveneuze blootstelling van midazolam kan als exploratief eindpunt worden vergeleken ter evaluatie van de gastro-intestinale + hepatische danwel alleen de hepatische CYP3A4 activiteit.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten zullen op dag 1 oraal midazolam krijgen (2 mg), waarna tot 8 uur na inname bloed zal worden afgenomen voor de farmacokinetiek van midazolam. Alle patiënten zullen op dag 2 intraveneus midazolam krijgen (1 mg), waarna tot 8 uur na toediening bloed zal worden afgenomen voor de farmacokinetiek van midazolam

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor patiënten is vooral logistiek: de studie bedraagt 2 dagen aanwezigheid op de studieafdeling voor het ondergaan van bloedafnames via een intraveneuze venflon. Patiënten hebben zelf geen direct voordeel van deelname aan de studie. Gezien de lage dosering van midazolam worden er vrijwel geen bijwerkingen verwacht, ten hoogste wat slaperigheid. Mogelijke complicaties van

het inbrengen van een venflon tbv bloedafnames zijn een blauwe plek, flebitis, lokale pijn en een veneuze bloeding.

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. Mannelijke patient die antikanker behandeling of supportive care binnen het onderzoeksinstituut krijgen.
- Groep 1: histologisch of cytologisch bewezen prostaat carcinoom, waarvoor de

behandeling leidt tot testosteron spiegels op castratie-niveau, gedefinieerd als ≤ 50 ng/dL (of ≤ 0.50 ng/mL of 1.73 nmol/L)

- Groep 2: histologisch of cytologisch bewezen andere solide tumor
2. Fit bevonden voor behandeling met midazolam naar beoordeling van de behandelend arts
 3. Leeftijd van 18 jaar of ouder
 4. Bereid en instaat om schriftelijk informed consent te geven
 5. Bereid en in staat om bloedafnames voor PK en farmacogenetische analyse te ondergaan
 6. Bereid en in staat om zich aan de studie restricties te houden en om in het studie centrum te verblijven voor de benodigde duur
 7. Adequate beenmerg, hepatische en renale functie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Gelijktijdig gebruik van medicijnen, kruiden of voeding waardoor de farmacokinetiek van midazolam kan worden beïnvloed binnen 14 dagen of 5 halfwaarde tijden (de kortste van de 2) voorafgaand aan start van de studie. Hieronder vallen o.a. remmers en inducers van CYP3A4. Vooral gebruik van enzalutamide, bicalutamide en dexamethason is niet toegestaan. Prednisolon is wel toegestaan mits er een maximale dosering is van 10 mg per dag.
2. Actieve rokers of patienten die gestopt zijn met roken binnen 7 dagen voorafgaand aan start van de studie
3. Cachexie volgens een 'modified Glasgow Prognostic Score' (mGPS) van 2: albumine <35 g/L en CRP gelijk aan of hoger dan 10 mg/L
- 4: Patienten met een bekende psychologische of fysieke aandoening en/of een verwachte slechte prognose, die in de opinie van de onderzoeker een contra-indicatie vormt voor ziekenhuisopname en/of deelname aan de studie voor deze individuele patient

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 22-04-2021

Aantal proefpersonen: 18

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-02-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

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

NL75583.031.20

Resultaten

Einddatum onderzoek: 02-12-2022

Datum resultaten gemeld: 15-04-2024

Datum eerste publicatie onderzoek
01-01-1900