

Exploratieve praktijk evaluatie van de mogelijke drug-drug interactie tussen antikanker small molecule inhibitors en directe orale anticoagulantia in patiënten met solide tumoren, en de rol van therapeutische drug monitoring hierbij

Gepubliceerd: 11-10-2021 Laatste bijgewerkt: 27-12-2024

Het primaire doel van het onderzoek is het exploratief evalueren van het effect van SMI's op de farmacokinetiek van DOAC's bij patiënten met solide tumoren die daarvoor een DOAC en een SMI gelijktijdig gebruiken. De secundaire doelen zijn...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52100

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Exploratieve medicijninteractiestudie tussen SMIs en DOACs

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Solide tumoren, trombo-embolische events

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: DOAC, Medcijninteractie, SMI, Therapeutische drug monitoring

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat zijn DOAC dal- en topspiegels voor en na start van gecombineerd gebruik met een SMI (groep 1) en DOAC dal-topspiegels tijdens het gecombineerd gebruik met een SMI (groep 2).

Secundaire uitkomstmaten zijn:

- percentage patiënten met een DOAC concentratie binnen verwachte waarden
- percentage patiënten met een DOAC concentratie buiten verwachte waarden
- percentage patiënten waarbij de behandelend arts de DOAC behandeling heeft aangepast
- SMI steady-state dalspiegels
- percentage patiënten dat trombo-embolische complicaties of bloedingen ontwikkelt tijdens de foll

Secundaire uitkomstmaten

- DOAC steady-state dal- en piekconcentraties voor (alleen groep 1) en na gecombineerd gebruik met een SMI.
- Percentage patiënten bij wie een trombo-embolische complicatie en/of bloeding

(graad =>2) optreedt binnen zes maanden na de eerste DOAC meting binnen de verwachte range tijdens gecombineerd gebruik met een SMI.

- Percentage patiënten die het protocol succesvol doorlopen hebben.
- SMI steady-state dalconcentratie tijdens gecombineerd gebruik met een DOAC.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met een solide tumor die worden behandeld met orale antikanker small molecule inhibitors (SMI's) en daarnaast gelijktijdig directe orale anticoagulantia (DOAC) gebruiken, hebben een verhoogd risico op het krijgen van trombo-embolische complicaties en bloedingen door een mogelijke wisselwerking tussen beide medicijnen. Dit omdat sommige SMI's CYP3A4 en/of p-glycoproteïne (p-gp) beïnvloeden en DOAC's daar het substraat voor zijn. Het gevolg is dat het gelijktijdig gebruik van een SMI en een DOAC kan leiden tot een stijging of daling in DOAC blootstelling. Dit is alleen nooit bij relevantie DOAC-SMI combinaties onderzocht en data omtrent de klinische relevantie en de gevolgen voor de veiligheid bij deze mogelijke medicijninteractie ontbreken.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het onderzoek is het exploratief evalueren van het effect van SMI's op de farmacokinetiek van DOAC's bij patiënten met solide tumoren die daarvoor een DOAC en een SMI gelijktijdig gebruiken.

De secundaire doelen zijn:

- Het bepalen van het percentage patiënten dat een DOAC dal- en topspiegel heeft binnen of buiten de verwachte waarden.
- Het bepalen van het percentage patiënten waarbij de DOAC behandeling is gewijzigd door de behandelend arts, op basis van DOAC plasma concentraties gemeten tijdens het onderzoek.
- Het evalueren van steady-state SMI dalspiegels tijdens gelijktijdige behandeling met een DOAC.
- Het exploratief evalueren van het effect van SMI's op de farmacokinetiek van DOAC's.
- Het evalueren van de frequentie van het voorkomen van trombo-embolische complicaties en bloedingen in deze populatie.

Additionele exploratieve doelen zijn:

- Het exploratief onderzoeken van de haalbaarheid van een op farmacokinetiek

gebaseerde dosisrichtlijn voor DOAC's wanneer deze in combinatie met potentiële interacterende comedicaatie gebruikt worden.

- Het exploratief onderzoeken in hoeverre de medicijninteractie tussen SMI's en DOAC's afhankelijk is van de SMI blootstelling.
- Het onderzoeken van het effect van SMI's op de functionele activiteit van DOAC's op basis van in vitro trombine generatie.

Onderzoeksopzet

In deze prospectieve, multicenter, real-life, basketstudie worden patiënten met solide tumoren geïnccludeerd die hiervoor behandeling met een SMI starten of al behandeld worden met een SMI en daarnaast een DOAC (gaan) gebruiken. DOAC dal- en topspiegels zullen in steady-state gemeten worden, voor en nadat de behandeling met de SMI gestart wordt. Hiermee kan de mogelijke medicijninteractie (potential drug-drug interaction) tussen SMI's en DOAC's onderzocht worden. Daarnaast zal de SMI dalspiegel in steady-state gemeten worden. Resultaten van de analyse van de DOAC plasma concentratie zullen gerapporteerd worden aan de behandelend arts waarna de reguliere behandeling doorgezet wordt. Indien de arts, op basis van de resultaten en advies van een ziekenhuisapotheker en/of vasculair geneeskundige, het noodzakelijk acht dat de DOAC behandeling aangepast wordt (bijv. dosisaanpassing of wisselen naar een andere DOAC), dan zullen de metingen opnieuw uitgevoerd worden. Alle patiënten zullen na de laatste metingen gevolgd worden om zo de veiligheid en effectiviteit van hun DOAC behandeling in kaart te brengen. Dit wordt gedaan door te kijken naar het aantal trombo-embolische complicaties en/of bloedingen.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemende patiënten zal gevraagd worden om bloedmonsters af te geven voor dal- en topspiegel en trombine generatie metingen. Dit zal gedaan worden met behulp van een venapunctie en zal zo veel mogelijk worden gecombineerd met reguliere poliklinische afspraken. Patiënten zullen hun behandeling met de SMI (en eventuele ondersteunende behandelingen) continueren zoals de patiënt deze met de arts heeft afgesproken, daardoor zullen zij geen extra risico's lopen. Daarnaast zal de DOAC behandeling volgens de reguliere richtlijnen worden gevolgd. Deze behandeling wordt mogelijk geoptimaliseerd omdat er door gebruik te maken van therapeutisch drug monitoring het mogelijk is om de DOAC nog beter op de individuele patiënt af te stellen. Daarom is het risico voor het meedoen aan deze studie, verwaarloosbaar. Naast de bloedafnames worden patiënten gevraagd om een medicatiedagboek bij te houden (alleen groep 1) tussen de eerste en tweede dag waarop de plasmaconcentratie bepaald wordt of tot de laatste dag waarop dit gedaan wordt. Hiermee kan dan bijgehouden worden hoe therapietrouw een patiënt is. Dit is niet tijdrovend of belastend voor de patiënt.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
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)

Behandeling van een solide tumor met een SMI
18 jaar of ouder

Gaan starten of al gestart zijn met behandeling met een SMI-DOAC combinatie die mogelijk leidt tot klinisch relevante interacties door CYP3A4 en/of P-gp

Gecombineerd gebruik van de DOAC-SMI combinatie wordt naar verwachten ten minste drie weken op dezelfde dosis gebruikt.

DOAC wordt ten minste al 7 dagen gebruikt en de SMI 21 dagen voor de

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Comedicatie van medicijnen die naast de SMI en DOAC CYP3A4 of P-gp sterk remmen
or stimuleren

Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 22-12-2021

Aantal proefpersonen: 80

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-10-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit
Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-07-2022

Soort: Amendement

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	NL78003.068.21