

Therapeutic Drug Monitoring gestuurde tamoxifen dosering: een haalbaarheidsstudie in patiënten met hormoon gevoelige borstkanker

Gepubliceerd: 16-01-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doel1. Onderzoeken of TDM van tamoxifen haalbaar is in de klinische praktijk. Secundaire doelen1. De relatie tussen de farmacokinetiek (PK) van tamoxifen en de metabolieten en relevante bijwerkingen in kaart brengen. 2. Onderzoeken of er een...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52690

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TOTAM studie

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Hormoon positieve borstkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Interne Oncologie

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Adjuvant, Borstkanker, Tamoxifen, TDM

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Na 6 maanden wordt het percentage patiënten met een adequate endoxifenspiegel (≥ 16 nmol/L) geëvalueerd in vergelijking met het percentage maand na start.

Secundaire uitkomstmaten

1. Inzichtelijk maken van de veiligheid (bijwerkingen) van TDM-gestuurde tamoxifen dosering in relatie met farmacokinetische parameters, zoals de endoxifen steady state concentraties.
2. Inzichtelijk maken van de therapietrouw na 3, 6 en 24 maanden na start met de tamoxifen behandeling in vergelijking met de baseline. De therapietrouw wordt geëvalueerd aan de hand van de MORISKY 8 scale scores gedurende deze interventie studie.
3. Evaluatie van de directe medische kosten die gemaakt worden om patiënten een adequate spiegel te laten bereiken.
4. Evaluatie van de incidentie van non-alcoholische leververvetting na 24 maanden behandeling met tamoxifen in vergelijking met baseline.
5. To investigate the effects of food on the pharmacokinetics (PK) of tamoxifen

and its metabolites.

6. To investigate the effects of lowering the tamoxifen dose in patients with severe side effects and an endoxifen concentration of > 32 nmol/L on the level of adverse effects.

7. Het verschil in scores op de cognitie test tussen patiënten die twee jaar tamoxifen gebruikt hebben en gezonde controles

8. De associatie tussen tamoxifen dosering, plasma concentraties van tamoxifen en endoxifen en de scores op de cognitie test

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tamoxifen is een prodrug en wordt door het cytochroom P450 enzym systeem omgezet in endoxifen. De meest actieve metaboliet die hierbij gevormd wordt is endoxifen. Adjuvante behandeling met tamoxifen reduceert significant de kans op ziekterugkeer. Desondanks, is de kans op ziekterugkeer na 5 jaar behandeling met tamoxifen 11-23%. Dit is afhankelijk van de lymfeklier status en chemotherapie. In de literatuur is consensus over een therapeutische endoxifenspiegel groter dan 16 nmol/L. Dit impliceert dat de endoxifen concentratie gedurende de gehele behandelperiode boven deze streefconcentratie moet liggen. Factoren die de hoogte van de endoxifenspiegel kunnen beïnvloeden zijn: therapieontrouw, comedicaatie, hogere leeftijd, laag BMI, genotype en het fenotype. Verschillende studies hebben aangetoond dat er een grote intra-patient variabiliteit bij patiënten met dezelfde dosering tamoxifen. Naar schatting heeft 20-30% van de tamoxifen patiënten een subtherapeutische bloedspiegel. Therapeutic Drug Monitoring kan een bruikbare tool zijn om te lage endoxifenspiegels te identificeren en daarop te anticiperen met een TDM-gestuurde dosisindividualisatie. Het doel van dit onderzoek is om de dosering tamoxifen te individualiseren, zodat iedere patient baat kan hebben bij de tamoxifen behandeling. De belangrijkste vraag is of het haalbaar is in

een grote patiëntenpopulatie om patiënten adequate endoxifenspiegels te laten bereiken middels TDM.

Doel van het onderzoek

Primaire doel

1. Onderzoeken of TDM van tamoxifen haalbaar is in de klinische praktijk.

Secundaire doelen

1. De relatie tussen de farmacokinetiek (PK) van tamoxifen en de metabolieten en relevante bijwerkingen in kaart brengen.
2. Onderzoeken of er een effect is van de interventie TDM op de mate van therapietrouw.
3. Onderzoeken of TDM van tamoxifen kosten-effectief is in de klinische praktijk.
4. Onderzoeken wat de incidentie is van non-alcoholische leververvetting (NASH) twee jaar na behandeling met tamoxifen in vergelijking met baseline.
5. Onderzoeken of gelijktijdige inname van tamoxifen met voedsel de farmacokinetiek van tamoxifen en endoxifen kan beïnvloeden.
6. Onderzoeken of het verlagen van de tamoxifen dosering, in patiënten met ernstige tamoxifen gerelateerde bijwerkingen en een endoxifenspiegel >32 nmol/L, leidt tot een reductie van bijwerkingen.
7. Onderzoeken wat het effect is van 2 jaar tamoxifen gebruik op het cognitief functioneren en onderzoeken of er een associatie is tussen de tamoxifen dosering, tamoxifen en endoxifen plasma concentraties en het cognitief functioneren.

Onderzoeksopzet

Dit is een niet-gerandomiseerde, single-center, TDM interventie studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na 3, 4.5, 6, 12, 18 en 24 maanden na start met de tamoxifen behandeling wordt er een bloed sample (TDM) afgenomen. Indien de endoxifen concentratie te laag is (< 16 nmol/L), kan een doseringsverhoging worden overwogen. Na een dosisescalatie kan er een extra bloedsample afgenomen worden. Bij ieder consult bij de oncoloog of oncologisch-verpleegkundige wordt de toxiciteit geëvalueerd. Tamoxifen therapietrouw en kwaliteit van leven worden geëvalueerd door middel van een gevalideerde vragenlijst na 3, 6 en 24

maanden na start met tamoxifen. Jaarlijks worden patiënten gemonitord volgens nationale richtlijnen op ziekterugkeer van borstkanker. Daarnaast wordt er op baseline (0-3 maanden na start met tamoxifen) en 24 maanden na start een FibroScan nuchter gemaakt om de mate van leververvetting te kwantificeren. Tevens zullen op deze tijdstippen triglyceriden en het lipidspectrum worden bepaald. In deel B van de TOTAM studie moeten proefpersonen tamoxifen innemen net voor de nacht (3-4.5 maanden na start met tamoxifen) met een glas water. Vanaf 4.5 to 24 maanden na start zullen in deel B proefpersonen de tamoxifen innemen tijdens of net na het avondeten. In deel C van de TOTAM studie kunnen patiënten met een bepaalde mate van tamoxifen gerelateerde bijwerkingen (gescoord met FACT-E vragenlijst) een dosisreductie van tamoxifen naar 10 mg per dag krijgen, mits de endoxifenspiegel is vastgesteld op minimaal 32 nmol/L. Rondom het laatste bezoek wordt er gevraagd aan patiënten of zij mee willen doen aan het cognitieve onderdeel en een uur durende test over cognitieve willen uitvoeren.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten worden gevraagd om 6 keer naar het ziekenhuis te komen voor een controle van de bloedspiegel (Therapeutic Drug Monitoring van tamoxifen). Patiënten kunnen individueel voordeel hebben door deel te nemen aan deze studie. In de adjuvante setting is een dosering van 20-40 mg per dag standaard. Deze dosering is officieel geregistreerd voor de adjuvante behandeling van hormoongevoelige borstkanker. Daarom wordt deelname aan deze studie ingeschat met een laag risico. De bijwerkingen die eventueel kunnen optreden worden zorgvuldig geobserveerd gedurende dit onderzoek. Daarnaast wordt er tweemaal een FibroScan van de lever gemaakt om de mate van leververvetting te kwantificeren. Dit onderzoek is niet-invasief en zal onder nuchtere condities afgenomen worden. Aan dit onderzoek zijn geen medische risico's verbonden. De duur van de Fibroscan is begroot op ongeveer 10 minuten.

De Amsterdam Cognition Scan duurt ongeveer een uur om uit te voeren. Het heeft geen risico's voor patiënten en is in eerdere onderzoeken niet als belastend ervaren.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015 CE
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015 CE
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Volwassen vrouwen (≥ 18 jaar) waarbij het voornemen is om te starten met adjuvante tamoxifen therapie.
2. WHO Performance Status ≤ 1 .
3. In staat om het Informed Consent formulier te tekenen vooraf aan de screening evaluatie.
4. In staat en bereid om bloed te laten prikken voor de PK analyse.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.
2. Patiënten die <3 jaar geleden zijn gediagnosticeerd met endometrium kanker.
3. Symptomatische CZS metastasen of een historie met een psychiatrische aandoening, waardoor men niet in staat is om de informatie te begrijpen en Informed Consent te geven.
4. Patiënten met een bekend alcoholisme probleem, drugsverslaafden and/of psychiatrische of fysiologische conditie waarmee de patient naar het inzicht van de onderzoeker niet in staat is om de aanwijzingen van de behandelingen

nauwlettend op te volgen.

5. Aanwijzingen voor enige andere ziekte, neurologisch of metabolisch disfunctioneren, bevindingen uit lichamelijk of laboratorium onderzoek hetgeen rede geeft voor een ziekte of conditie waardoor het gebruik van tamoxifen gecontraïndiceerd is of dat er aanwijzingen zijn voor therapie gerelateerde complicaties.

6. ≥ 3 maanden behandeling met tamoxifen zonder TDM of een startdosering > 20 mg eenmaal daags.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 13-02-2018

Aantal proefpersonen: 457

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: tamoxifen

Generieke naam: tamoxifen

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-01-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	25-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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
EudraCT	EUCTR2017-005124-24-NL
CCMO	NL63787.078.17