

Dosisoptimalisatie van carboplatine met behulp het serum creatinine en de lichaamssamenstelling afgeleid van een CT-scan

Gepubliceerd: 28-03-2024 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

Het doel is om een geoptimaliseerd doseringsalgoritme voor carboplatine te ontwikkelen en te valideren op basis van CT-scans en serum creatinine welke gemakkelijk in de klinische praktijk kan worden toegepast.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON56726

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

POPCORN studie

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

eierstokkanker, longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amphia Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Met geld vanuit het Amphia wetenschapsfonds en Catharina

onderzoeksfonds.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Carboplatine, creatinine, CT-scan, dosisoptimalisatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van de studie is de covariante relatie tussen de CT-scan afgeleide lichaamssamenstelling, serum creatinine en de farmacokinetiek van carboplatine.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn de voorspellende waarden van ons nieuw doseringsalgoritme versus Calvert-formule

- o De bias (Mean Percentage Error, MPE%), de imprecisie (Mean Absolute Percentage Error, MAPE%) en de accuraatheid (Root Mean Squared Error, RMSE) van de voorspelde AUC versus de beoogde AUC
- o Het percentage patiënten binnen 90-110% van de target AUC zal worden beoordeeld

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Carboplatine behoort tot de meest gebruikte cytostatica en wordt toegepast bij onder andere long- mamma- en overiumcarcinoom.

De grootste uitdaging bij het toedienen van carboplatine is het vinden van de juiste dosering om effectiviteit te garanderen zonder ernstige bijwerkingen. We weten dat de klaring van carboplatine en daarmee de totale blootstelling (area under the concentration-time curve, AUC) gerelateerd is aan het optreden van (hemato)toxiciteit. Deze bijwerkingen kunnen dosis- of behandeling limiterend

zijn en een negatief effect hebben op de kwaliteit van leven. We weten dat nierfunctie een belangrijke determinant is voor de blootstelling aan carboplatine. Daarom wordt carboplatine gedoseerd met behulp van de Calvert formule waarin gebruik wordt gemaakt van de geschatte creatinineklaring (volgens Cockcroft Gault). Het is echter gebleken dat de geschatte nierfunctie op basis van de Cockcroft Gault vaak onnauwkeurig is en niet overeenkomt met de daadwerkelijke klaring van de patiënt, resulterend in te hoge of te lage blootstelling. .

Om de daadwerkelijke klaring nauwkeuriger te kunnen bepalen kan gebruik worden gemaakt van CT-scans. Hiermee kan je namelijk de lichaamssamenstelling, inclusief spier- en vetmassa, nauwkeurig bepalen. Dit zou, in combinatie met serumcreatinine, een betere voorspelling van de klaring van carboplatine mogelijk maken ten opzichte van de huidige manier van doseren. Zowel CT-scans als het bepalen van serum creatinine zijn al onderdeel van routine zorg wat maakt dat deze strategie makkelijk in de klinische praktijk te implementeren is. Er hoeven dus geen extra CT scans gemaakt of lab-bepalingen gedaan te worden ten opzichte van de huidige situatie. De verwerking van de CT-scans levert voor de radiologie geen extra werk op. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van expertise in het MaastrichtUMC, waar een AI-tool wordt gebruikt voor het makkelijk verkrijgen van deze parameters.

Doel van het onderzoek

Het doel is om een geoptimaliseerd doseringsalgoritme voor carboplatine te ontwikkelen en te valideren op basis van CT-scans en serum creatinine welke gemakkelijk in de klinische praktijk kan worden toegepast.

Onderzoeksopzet

Het betreft een prospectieve farmacokinetische studie. Patiënten die in aanmerking komen worden behandeld volgens reguliere zorg en standaardprotocollen voor carboplatine-gebaseerde behandelregimes. De dosis carboplatine wordt berekend volgens de lokale behandelprotocollen.

Voor de eerste behandeling met carboplatine (1e cyclus) wordt serumcreatinine bepaald en een CT-scan gemaakt als onderdeel van de reguliere zorg. Bij de 1e cyclus worden 5 bloedmonsters afgenomen binnen een tijdsbestek van 8 uur rondom de toediening van carboplatine. Hiermee kunnen de bloedspiegels van carboplatine worden bepaald. Met de spiegels van carboplatine, de resultaten van de CT-scan en het serum creatinine kan met behulp van het farmacokinetische softwareprogramma NONMEM (non-lineair mixed effects modelling) kan een farmacokinetisch model worden ontwikkeld. Vanuit dit model kunnen we vervolgens een nieuwe doseerformule afleiden en deze vergelijken met de huidige manier van doseren, de Calvert formule.

Voor de ontwikkeling van het farmacokinetische model en het doseringsalgoritme zullen 40 patiënten worden geïncubeerd. Met 40 patiënten verwachten we een representatieve populatie met voldoende variatie in nierfunctie.

Na ontwikkeling van het nieuwe algoritme zal een simulatiestudie worden uitgevoerd om het algoritme intern te valideren. Dit gebeurt ook in het softwareprogramma NONMEM. Hiervoor wordt een virtuele populatie van 1000 patiënten gesimuleerd. Zij zullen gedoseerd worden volgens het nieuwe algoritme en volgens de huidige manier van doseren. Beide strategieën zullen worden beoordeeld op hoe nauwkeurig en precies ze de blootstelling (AUC) kunnen voorspellen door de voorspelde AUC met de beoogde AUC te vergelijken (m.b.v. MPE% en MRSE%). Voor beide strategieën zal ook het percentage patiënten worden berekend dat binnen het beoogde AUC-target van carboplatine ($AUC \pm 10\%$) valt.

Inschatting van belasting en risico

Zie ook E9.

Het risico en de belasting van de patient zijn beperkt tot de risico op een bloeding of bloeduitstorting van de venapunctie.

Er wordt zoveel mogelijk gebruik gemaakt van interventies die al onderdeel uitmaken van de reguliere zorg, zowel de CT-scan als het bloed prikken voor serum creatinine zijn geen extra handelingen ten opzichte van normaal en zullen geen extra werk opleveren. De patiënt hoeft alleen rondom de 1e cyclus bloed te laten prikken en wordt gebruik gemaakt van een zogenaamde *limited sampling* strategie waarbij op 5 momenten in de tijd bloed geprikt hoeft te worden (binnen 8 uur) om een schatting te maken van de totale blootstelling (AUC) aan carboplatine.

De resultaten van het onderzoek kan resulteren in een verbeterde manier om carboplatine voor patienten in de toekomst te gaan doseren. Dit kan grote gevolgen hebben voor effectievere en veilige behandeling voor heel veel patiënten.

Contactpersonen

Publiek

Amphia Ziekenhuis

Molengracht 21

Breda 4818CK
AF

Wetenschappelijk

Amphia Ziekenhuis

Molengracht 21
Breda 4818CK
AF

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)

- Leeftijd 18 jaar of ouder
- Beschikbare, contrast versterkte CT-scan van L3 bij aanvang vóór behandeling met carboplatine (te minste zes weken vóór aanvang van de behandeling)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Aandoeningen die de hemostase zodanig beïnvloeden dat bloedafname ingewikkeld is (te beoordelen door een arts)
- Geneesmiddelen die de creatinineklaring in de nieren remmen, zoals cimetidine, trimethoprim, pyrimethamine en salicylaten (>100 mg)
- Een carboplatine target AUC van minder dan 4 mg/ml*min

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-04-2024

Aantal proefpersonen: 40

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-03-2024

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

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	NL86291.028.24