

Systemische en lokale intestinale farmacokinetiek van irinotecan

Gepubliceerd: 26-08-2024 Laatste bijgewerkt: 21-12-2024

Het primaire doel van deze studie is om de farmacokinetiek (PK) van irinotecan, SN-38 en SN-38G bij mensen te beschrijven door gebruik te maken van een farmacokinetisch compartimentenmodel (NONMEM)

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON56972

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TOLERATE

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

alvleesklierkanker, colorectaal carcinoom, Darmkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Catharina-ziekenhuis

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Farmacokinetiek, Intestinaal, Irinotecan, Systemisch

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van de studie is het beschrijven van de farmacokinetiek van irinotecan, SN-38 en SN-38G in plasma en in dedarmen door gebruik te maken van een farmacokinetisch compartimentsmodel, gebruik makend van het Nonlinear mixed effectsmodel (NONMEM).

Secundaire uitkomstmaten

1. Het bepalen van de activiteit van het bacteriële enzym beta-glucuronidase in de ontlastingsamples met behulp van een activiteitsassay

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Irinotecan is een veel voorgeschreven geneesmiddel voor de behandeling van gevorderde darm- en alvleesklierkanker. Het metabolisme van irinotecan bestaat uit meerdere stappen. Irinotecan wordt gemetaboliseerd tot het actieve metaboliet SN-38 door CES1 en CES2, aanwezig in plasma, de lever en de hersenen. Vervolgens wordt SN-38 voornamelijk inactief gemaakt door het leverenzym UGT1A1, dat SN-38 omzet in SN-38-glucuronide (SN-38G). Het inactieve metaboliet SN-38G wordt via de gal uitgescheiden naar de darmen. Hypotheses stellen dat het inactieve SN-38G wordt geher-activerd, door bacteriën die het enzym genaamd β -glucuronidase geproduceerd.

Verschillende preklinische studies hebben strategieën onderzocht om de intestinale bacteriële metaboliet β -glucuronidase te remmen. Echter, voor zover wij weten, hebben geen studies de concentraties van SN-38 en SN-38G in het menselijk darmstelsel gemeten om te bepalen of hogere intestinale concentraties gecorreleerd zijn met hogere plasmaconcentraties en of hogere intestinale concentraties gecorreleerd zijn met een hogere aanwezigheid van β -glucuronidase producerende bacteriën.

Daarom is meer informatie over de farmacokinetiek van irinotecan in de darmen van de mens nodig. Het doel van deze studie is om de intestinale concentraties van SN-38 en SN-38G te meten en de farmacokinetiek zo volledig mogelijk te beschrijven met behulp van een NONMEM model. Deze beschrijvende pilot-studie maakt gebruik van samples van tien patiënten die behandeld worden met irinotecan volgens de standaard procedure.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is om de farmacokinetiek (PK) van irinotecan, SN-38 en SN-38G bij mensen te beschrijven door gebruik te maken van een farmacokinetisch compartimentenmodel (NONMEM)

Onderzoeksopzet

Beschrijvende, prospectieve, single centre, niet-gerandomiseerde farmacokinetische pilot studie

Inschatting van belasting en risico

Het risico verbonden aan deelname aan deze klinische studie is laag.

Om de bloedconcentraties van irinotecan te bepalen, zal in totaal 16 mL (4 x 4 mL per patiënt) EDTA-bloed worden afgenomen van de patiënten. De eerste baseline bloedafname wordt gecombineerd met de standaard pre-therapie bloedafname in de week voor start van de chemotherapie.

De tweede en derde bloedafname worden via één venapunctie afgenomen, doordat er gebruik wordt gemaakt van een Venflon systeem. De bloedafname op t=48h vereist een extra venapunctie.

Er is geen significant risicoverbonden aan deze venapuncties, behalve een klein risico op tromboflebitis, wat vergelijkbaar is met het risico van andere venapuncties tijdens routinematige behandeling van de patiënt.

Om de fecale concentraties van irinotecan te bepalen, zijn vijf ontlastingmonsters vereist. De patiënt verzamelt de ontlastingmonsters thuis met behulp van een standaardkit. Het verzamelen van ontlastingmonsters voor wetenschappelijk onderzoek wordt beschouwd als een minimaal invasieve en niet-belastende procedure voor patiënten, voornamelijk vanwege de inherente aard van de taak. Over het algemeen is defaecatie een routinematig en natuurlijke proces dat wordt beschouwd als een dagelijkse fysiologische functie. De verzamelde ontlastingmonsters worden opgeslagen in de vriezer van de patiënt en vervolgens ingeleverd bij de behandelend specialist bij het volgende bezoek of opgehaald door de coördinerende onderzoeker bij de patiënt thuis. Hoewel ontlastingmonsters over het algemeen als een procedure met een laag risico worden beschouwd, is het essentieel om het potentiële risico van overdracht van bacteriën aanwezig in feces te erkennen, wat tot infecties zou kunnen leiden. Het risico op infectie wordt echter verminderd door standaard

hygiënepraktijken, die expliciet worden vermeld inde bijgesloten handleiding bij de ontlastingmonsterset.

Contactpersonen

Publiek

Catharina-ziekenhuis

Michelangelolaan 2
Eindhoven 5623 EG
NL

Wetenschappelijk

Catharina-ziekenhuis

Michelangelolaan 2
Eindhoven 5623 EG
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. Pathologisch bevestigde maligniteit waarvoor behandeling met irinotecan is aangewezen volgens een doseringsschema van ≥ 180 mg/m² in 2- of 3-wekelijkse behandelingschema's.

2. Patiënten bevinden zich in hun eerste behandelingskuur met irinotecan-gebaseerde chemotherapie.
3. Leeftijd ≥ 18 jaar.
4. De patient is in staat en bereid om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven.
5. De patient beschikt over de mogelijkheden om de ontlastingmonsters tijdelijk in zijn/haar eigen vriezer op te slaan
6. WHO-prestatiescore 0-2.
7. Minimale aanvaardbare veiligheidslaboratoriumwaarden gedefinieerd als:
 - a. ANC (absoluut aantal neutrofielen) van $\geq 1,5 \times 10^9 /L$.
 - b. Trombocytenaantal van $\geq 100 \times 10^9 /L$.
 - c. Leverfunctie gedefinieerd door serum bilirubine $\leq 1,5 \times$ Bovenste Grenswaarde (ULN), ALAT en ASAT $\leq 2,5 \times$ ULN; in geval van levermetastasen ALAT en ASAT $\leq 5 \times$ ULN.
 - d. Nierfunctie (eGFR) ≥ 50 ml/min of OF creatinine $\leq 1,5 \times$ ULN.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten die recent een darmoperatie hebben ondergaan, waaronder een colectomie.
- Patiënten met bekend misbruik van stoffen, psychotische stoornissen en/of andere ziekten die naar verwachting zullen interfereren met het onderzoek of de veiligheid van de patiënt.
- Patiënten met een ileostomie, opgaande colostomie of dwarse colostomie.
- Patiënten die niet in staat zijn of niet bereid zijn te stoppen met het gebruik van (zonder recept verkrijgbare) medicijnen of (kruiden)supplementen die kunnen interacteren met irinotecan (bijv. door inductie of remming van CYP3A4) (zie Bijlage 2).
- Patiënten die niet in staat zijn om extra bloedmonsters te laten afnemen.
- Patiënten die niet in staat zijn om zelf ontlasting monsters te nemen (bijv. door invaliditeit, incontinentie)
- Patienten die niet in staat zijn te het informed consent formulier te lezen en te begrijpen zonder tussenkomst van derden

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:	01-09-2024
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-08-2024
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

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	NL87206.058.24