

Pre-screening op DPD deficiëntie door middel van genotypering/fenotypering in combinatie met bloedspiegel gestuurd doseren van 5-FU voor precisie behandeling en het voorkomen van ernstige toxiciteit bij patiënten met gastro-intestinale kanker.

Gepubliceerd: 05-11-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Het primaire doel van deze studie is het onderzoeken van de eliminatiesnelheid (klaring) van 5-FU voor de 4 meest voorkomende DPYD-genmutaties in vergelijking met de eliminatiesnelheid van 5-FU bij DPYD-wildtype-patiënten. De secundaire...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52496

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Dosis individualisering van 5FU bij DPD geselecteerde patiënten met GI kanker

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

DPD deficiëntie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Isala Klinieken

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiëntie, Fluorouracil, Genetische Associatie Studie Geneesmiddel spiegelbepaling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomst van het onderzoek is de eliminatiesnelheid (klaring) van 5-FU in steady-state (C_{1ss}) gemeten in ml/min. Onder kankerpatiënten die met 5-FU worden behandeld, zullen we de klaring van 5-FU bij elk van de vier veel voorkomende DPYD-variant alleldragers vergelijken met de klaring bij DPYD wildtype dragers.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire onderzoeksparameters zijn de incidentie van 5-FU gerelateerde toxiciteiten, U/DHU ratio, DPD fenotype (EM, IM en PM), de 5-FU dosis bij target AUC, de dosis aanpassing en de tijd (in aantal cycli) om de target AUC te bereiken.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Fluorouracil (5-FU) worden algemeen gebruikt in chemotherapeutische regimes voor de behandeling van kanker. Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) is een belangrijk enzym in de 5-FU-metaboliseringsroute. Patiënten met een

gedeeltelijke of volledige DPD-deficiëntie hebben een sterk verminderd vermogen om 5-FU af te breken, wat kan resulteren in ernstige of levensbedreigende toxiciteit bij behandeling met een standaarddosis fluoropyrimidines. Een gedeeltelijke DPD-deficiëntie is aanwezig bij 3-5% van de Noord-Amerikaanse en Europese bevolking. DPD-deficiëntie wordt meestal veroorzaakt door genetische varianten in het gen dat codeert voor DPD (DPYD). De vier DPYD-varianten die als klinisch relevant worden beschouwd en met een statistisch significante associatie met ernstige toxiciteit zijn DPYD*2A (rs3918290, c.1905+1G>A, IVS14+1G>A), c.2846A>T (rs67376798, D949V), c.1679T>G (rs55886062, DPYD*13, I560S), and c.1236G>A (rs56038477, E412E, in haplotype B3). Prospectief testen op DPD-deficiëntie kan ernstige toxiciteit of mortaliteit voorkomen. Prospectief testen op DPD-deficiëntie kan patiënten behoeden voor ernstige toxiciteit of mortaliteit. Verschillende werkwijzen zijn voorgesteld voor het detecteren van DPD-deficiëntie. Deze zijn gebaseerd op genotypering van DPYD of op meting van het DPD-fenotype. DPD-deficiëntie is echter niet de enige factor die is geassocieerd met variabele concentraties van 5-FU. Wel is er voor 5-FU een relatie tussen respons/klinische effectiviteit en systemische blootstelling aangetoond. Therapeutische geneesmiddelspiegelmonitoring van 5-FU-concentraties wordt daarom ook beschouwd als een methode om de dosis van 5FU te individualiseren. De combinatie van DPD-screening met PK-geleide 5-FU-dosering als hulpmiddel om de behandeling te personaliseren nog nooit eerder in een grote studie bestudeerd. In deze studie willen we de PK van 5-FU onderzoeken voor de 4 meest voorkomende DPYD-genmutaties in vergelijking met de PK van 5-FU bij DPYD-wildtype-patiënten en de PK van 5-FU bij DPYD-wildtype-getypeerde patiënten met vroege graad 3-4 toxiciteit met als doel een **veilige aanvangsdosis voor 5-FU bij DPD-deficiënte patiënten beter te kunnen definiëren.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is het onderzoeken van de eliminatiesnelheid (klaring) van 5-FU voor de 4 meest voorkomende DPYD-genmutaties in vergelijking met de eliminatiesnelheid van 5-FU bij DPYD-wildtype-patiënten. De secundaire doelstellingen van deze studie zijn het bepalen van de incidentie van toxiciteit en het bepalen van de mate van DPD-deficiëntie zoals gemeten met een uracilbelastingtest voor de 4 meest voorkomende DPYD-genmutaties; om de veiligheid en verdraagbaarheid van een verlaagde startdosis van 5-FU bij patiënten met DPD-deficiëntie vast te stellen; om vast te stellen of en hoe snel een doel-AUC-bereikt kan worden; om vast te stellen of PK-geleide 5-FU-dosering de incidentie van 5-FU-gerelateerde toxiciteiten vermindert, en om de sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarden van de DPYD-genotypering van 4 meest voorkomende DPYD-genmutaties vast te stellen en om het optimale moment van bloedafname vast te stellen voor meting van de 5-FU bloedspiegel om de belasting voor de patiënt te minimaliseren.

Onderzoeksopzet

De studie is opgezet als een single-center prospectieve inception cohortstudie. Alle patiënten worden gescreend op DPD-deficiëntie door DPYD-genotypering en ingedeeld in twee groepen; DPYD-mutanten en controlegroep. Patiënten die ondanks screening toch CTC graad 3-4 toxiciteit ontwikkelen zullen ook in deze studie worden opgenomen in een toxiciteitsgroep. Patiënten zullen worden getest met een orale uracil belastingtest en door meting van de endogene uracil/dihydrouracil ratio om hun DPD-fenotype te identificeren. Therapeutische geneesmiddelspiegelmonitoring zal worden uitgevoerd om de 5-FU-plasmaconcentratie van patiënten na de start van de chemotherapiebehandeling op te volgen. 5-FU-plasmaconcentraties zullen worden gevolgd totdat een AUC in stabiele toestand van 20-30 mg.h/L wordt bereikt tot een maximum van 4 behandelingscycli.

Onderzoeksproduct en/of interventie

5-FU dosisaanpassing volgens de IATDMCT-richtlijn.

Inschatting van belasting en risico

De last van deelname:

Patiënten moeten aan deze studie deelnemen voor maximaal 5 studiebezoeken.

Pre-screening: lichamelijk onderzoek en DPYD-genotypering (1 bloedmonster (3 ml))

Bezoek UBT* + endogene U / DHU-ratio (3 bloedmonsters, totaal 9 ml)

Bezoek 1**: 5-FU TDM (1 bloedmonster 3 ml; in subgroep PK 4 bloedmonsters van 3 ml)

Bezoek 2**: 5-FU TDM (1 bloedmonster 3 ml; in subgroep PK 4 bloedmonsters van 3 ml)

Bezoek 3***: 5-FU TDM (1 bloedmonster 3 ml)

Bezoek 4***: 5-FU TDM (1 bloedmonster 3 ml)

* De UBT kan op ieder moment gedurende de studie worden uitgevoerd, mits er minimaal een interval van 48 uur wordt aangehouden tussen de uitvoering van de test en de vorige of volgende chemotherapie toediening.

** In een subgroep van 8-12 patiënten zullen additionele bloedmonsters worden afgenomen op dag 1 en 2 van cyclus 1 en 2 om de PK van 5-FU te kunnen vaststellen

*** Als de target AUC in de vorige cyclus nog niet was bereikt.

De risico-batenanalyse:

De mogelijke risico's van deze studie houden verband met het standaard risico bij venapuncties en milde bijwerkingen die kunnen optreden na uracilgebruik tijdens de UBT-procedure. Het risico dat gepaard gaat met extra bloedafname is minimaal. De resultaten van de metingen zullen worden gebruikt om de chemotherapiedosis te individualiseren en de patiëntveiligheid te verbeteren.

Groepsrelaties:

Op 5-FU gebaseerde chemotherapiebehandelingen zijn de eerstelijnsbehandeling voor gastro-intestinale kankerpatiënten. Daarom is deze groep patiënten gerelateerd aan deze studie.

Contactpersonen

Publiek

Isala Klinieken

Dokter van Heesweg 2
Zwolle 8025AB
NL

Wetenschappelijk

Isala Klinieken

Dokter van Heesweg 2
Zwolle 8025AB
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)

- leeftijd 18 jaar of ouder

- histologisch bewezen vorm van gastro-intestinale kanker
- de patiënt komt in aanmerking voor behandeling met capecitabine of 5-FU
- laboratoriumwaarden binnen referentiegebied
- ECOG performance status 0-2
- wilsbekwaam en bereid en in staat om het toestemmingsformulier te tekenen
- bereid en in staat om deel te nemen aan bloedafnames voor DPYD genotypering, DPD fenotypering en bloedspiegelmetingen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- symptomatische en oncontroleerbare metastasen in het centraal zenuwstelsel
- patiënten die niet in staat zijn om vervolgafspraken na te komen wegens psychologische, sociale, familiale of geografische redenen.
- vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven
- vrouwen die geen adequate anticonceptiemaatregelen nemen tijdens de studie
- ernstige ziekten of aandoeningen in de afgelopen 6 maanden, zoals onbehandelde hartziekten, hartinfarct, systemische infecties, cirrose (Child-Pugh score C) en nierfalen (GFR < 20 ml/min)
- andere onderzoeksmedicatie binnen 4 weken voor start van de studie
- gebruik van cimetidine of sorivudine (wegens geneesmiddelinteracties met 5FU en capecitabine)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	01-01-2020

Aantal proefpersonen: 75
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-11-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-02-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-05-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	NL70778.075.19