

Gepersonaliseerde voorspelling en regulatie van 5-FU blootstelling

Gepubliceerd: 19-11-2019 Laatst bijgewerkt: 17-01-2025

Primaire doel: De percentage van de patiënten die een optimale 5-FU blootstelling behalen binnen twee 5-FU kuren dat wordt gedefinieerd met een 5-FU AUC target tussen 20 en 30 mg h/L of dosisbeperkende toxiciteit. Secundaire doelen: -Bepalen of...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54497

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PERFU

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

kanker in de buik

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Voorlopig eigen financiering; subsidie wordt aangevraagd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 5-FU, fluorouracil, PERFU, TDM

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De percentage van de patiënten, die een optimale 5-FU blootstelling behalen binnen twee 5-FU kuren, waarbij de optimale 5-FU blootstelling wordt gedefinieerd door een 5-FU AUC tussen 20 en 30 mg*uur/L of dosisbeperkende toxiciteit.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten van deze studie zijn: minimale hoeveelheid bloed monsters nodig om een veilige 5-FU dosis aan te passen in standaard zorg., AUC contributie van 5-FU bolus infusie in PK model versus simpel formule ($C_{ss} \times t$), frequentie AEs onder, tussen en boven de target window, intra-individueel variatie in 5-FU AUC, correlatie DPD activiteit met 5-FU blootstelling en toxiciteit en de correlatie tussen AEs en totale 5-FU blootstelling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het is bekend dat huidige manier van 5-FU doseren op basis van lichaamsoppervlak veel variaties geeft in de 5-FU blootstelling in verschillende patiënten. Hierdoor kan het zijn dat patiënten een te hoge of te lage 5-FU blootstelling krijgen. Beumer et al. heeft voorgaande klinische studies van 5-FU samengevat en zag dat er een grote variatie is in 5-FU blootstelling (40% inter-individueel variatie). Ook heeft Beumer gezien dat maar 25% van de patiënten in de juiste target window zitten en dat 60% van de patiënten onder gedoseerd zijn. Daarom heeft Beumer aangeraden om de 5-FU dosis aan te passen op basis van 5-FU plasma concentratie om de inter-individueel variatie te verminderen. Dit wordt ook Therapeutic Drug Monitoring (TDM) genoemd. Er is voldoende bewijs dat de kans op toxiciteit verminderd kan worden en in sommige gevallen ook de effectiviteit van de behandeling verbeterd kan worden door de dosis van 5-FU aan te passen aan de hand van 5-FU blootstelling. Echter zijn er nog belangrijke punten die uitgezocht moet worden voordat dit in

de praktijk toegepast kan worden zonder dat er problemen ontstaan. Voorbeelden hiervan zijn: hoe en wanneer bloed monsters afgenomen moeten worden, accuraat meten en berekenen van 5-FU blootstelling en dosis advies. Het uiteindelijke doel van deze studie is het valideren of TDM van 5-FU geschikt is om de 5-FU blootstelling te reguleren in beide Amsterdam UMCs locaties.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

De percentage van de patiënten die een optimale 5-FU blootstelling behalen binnen twee 5-FU kuren dat wordt gedefinieerd met een 5-FU AUC target tussen 20 en 30 mg h/L of dosisbeperkende toxiciteit.

Secondaire doelen:

- Bepalen of minimale bemonstering van 5-FU bloedmonsters voldoende is om 5-FU-dosering veilig aan te passen in onze routine klinische praktijk.
- Het ontwikkelen van een nieuwe 5-FU PK model voor onze Amsterdam UMC 5-FU patiënten met behulp van NONMEM statistics.
- Onderzoeken wat de bijdrage is van bolus 5-FU-blootstelling in PK-model in vergelijking met de blootstelling berekend met behulp van een eenvoudige formule ($C_{ss} \times t$).

Alle 5-FU blootstellingscorrelaties onder dit punt worden berekend met de eenvoudige formule en met PK-modelling:

- Bepalen wat de AE's frequentie en de ernst is bij 5-FU-blootstelling onder, binnen en boven het target window.
- Het bepalen van de correlatie tussen DPD-activiteit met 5-FU-blootstelling in de eerste 5-FU-dosiscyclus.
- De intra-individuele variatie in 5-FU AUC's in alle zes 5-FU-cycli bepalen.
- Het bepalen van de correlatie tussen AE's en de totale 5-FU-blootstelling in zes dosiscycli.

Exploratieve doelen:

- Onderzoek naar het nut van DPD-fenotyping bij het voorspellen van de blootstelling van de eerste dosis 5-FU.
- Zoeken naar nieuwe voorspellers in DPYD-DNA-varianten die bijdragen aan verhoogde 5-FU-blootstelling of toxiciteit.

Onderzoeksopzet

Een multi-center interventie studie om te bepalen welk percentage van de patiënten een optimale 5-FU blootstelling kan behalen in Amsterdam UMCs.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het PERFU 5-FU doseringsalgoritme wordt toegepast in deze studie om de 5-FU blootstelling

in patiënten aan te passen totdat de optimale blootstelling van 20-30 mg*uur/L of dosisbeperkende toxiciteit is bereikt. Alle andere procedures zijn standaard zorg.

Inschatting van belasting en risico

De risico's van deelname aan deze klinische proef zijn laag. De belangrijkste verschil tussen de procedures in de huidige standaard zorg en in deze studie is extra bloed afnames dat nodig is om de 5-FU plasma concentratie te berekenen en zo nodig dosis aan te passen. De 5-FU dosis van patiënten kan verhoogd worden als de AUC van 5-FU laag is. Hierdoor kan patiënten die een dosis verhoging krijgen in de volgende kuur 5-FU bijwerkingen ervaren. Daarom hanteren we een maximaal dosis verhoging van 40% per kuur.

De studie belasting is extra bloed afnames (10 tot 15 bloed monsters van 4 ml. Ook wordt er 15 ml bloed afgenomen in VUmc patiënten voor DPD fenotypering en 5 ml bloed in AMC patiënten voor DPYD genotypering). Er worden vijf bloed monsters in de eerste kuur afgenomen om een nieuw 5-FU PK model te bouwen en om nieuwe 5-FU dosis te berekenen. De overige bloed monsters (kuur 2 tot en met 6) worden alleen gebruikt om de AUC van 5-FU te berekenen en dus een nieuwe 5-FU dosis te bepalen. De hoeveelheid bloed monsters na de eerste kuur hangt af waar de patiënten de 5-FU continu infuus stap afmaken.

De hoeveelheid bloed afnames was bepaald om zo min mogelijk de patiënten te belasten en voldoende genoeg is om een 5-FU PK model te bouwen en voor 5-FU analyses. Een venflon kan eventueel gebruikt worden om de hoeveel schade in de bloedvaten, die door prikken veroorzaakt worden te beperken.

Het voordeel van de deelname in deze studie is dat de 5-FU blootstelling van patiënten gereguleerd wordt. Hierdoor krijgen patiënten een optimale 5-FU blootstelling waardoor de toxiciteit verlaagd en de effectiviteit van de behandeling verhoogd kan worden.

Wanneer we zien dat TDM van 5-FU de toxiciteit kan verlagen zonder dat de effectiviteit aangetast wordt, dan wordt TDM van 5-FU toegepast in standaard zorg. Hierdoor hebben patiënten die in de toekomst met 5-FU chemotherapie behandeld worden baat bij. Ook wordt er in deze studie onderzocht of we met minimale bloed sampling de 5-FU blootstelling kunnen berekenen. Dit reduceert ook de belasting van de patiënten.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam NL1081HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam NL1081HV
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. Patiënten die behandeld worden met FOLFOX, FOLFIRI en FOLFIRINOX kuren.
2. Patiënten ouder dan 18 jaar.
3. Patiënten die toestemming geven om mee te doen met de studie.
4. Patiënten zijn in staat en bereid om meerdere bloed samples af te staan voor de 5-FU analyses.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten met drugs misbruik, psychotische stoornissen en / of andere ziekten die naar verwachting de studie of de veiligheid van de patiënt verstoren
2. Patiënten die niet in staan zijn om bloed af te geven voor het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	12-02-2020
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	5-Fluorouracil
Generieke naam:	5-Fluorouracil
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum: 09-12-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2019-003740-77-NL
CCMO	NL71410.029.19

Resultaten

Einddatum onderzoek: 10-07-2024
Datum resultaten gemeld: 22-11-2024

Datum eerste publicatie onderzoek
14-06-2024