

Identificatie van de mechanismen 5-fluorouracil (5-FU) geïnduceerde toxiciteit in het maagdarmkanaal.

Gepubliceerd: 07-11-2018 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Het primaire doel is de evaluatie van de invloed van blootstelling aan 5-FU op het genexpressieprofiel in bipten van de menselijke darm van gezond weefsel. Daarnaast zullen morfologische veranderingen en de moleculaire toxiciteit biomarkers...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON55582

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

5-FU-geïnduceerde darmtoxiciteit

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

darmklachten, diarree

Aandoening

5-FU toxicity in the gastrointestinal system

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: IMI2 2015 06 0

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 5-fluorouracil, Gastrointestinaal, Schadelijke bijwerkingen, Toxiciteit

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De belangrijkste uitkomstparameter is het verschil in gen expressie profielen na blootstelling aan 5-FU in colonepitheel. Deze zullen verder onderzocht worden associaties met markers van toxiciteit (citrulline en calprotectin).

Deze uitkomsten bij de mens zullen een beter inzicht geven in de relevantie van de moleculaire toxiciteitsmarkers die eerder geïdentificeerd zijn in in vitro studies. Ook zullen de gegevens uit onderzoek naar de effecten van blootstelling van humane colonoids aan 5-FU beter geïnterpreteerd kunnen worden.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstparameters omvatten andere markers van toxiciteit zoals citrulline en calprotectine, die in feces en bloed kunnen worden gemeten. Deze uitkomsten zullen helpen om de mechanismen te begrijpen die ten grondslag liggen aan 5-FU intestinale toxiciteit.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een van de belangrijkste complicaties tijdens de farmacologische behandeling

van patiënten is het optreden van bijwerkingen, waarvan de organen, de lever, de nieren, het hart en het maagdarmkanaal de meest aangetaste organen zijn. In vergelijking met de andere organen is minder vooruitgang geboekt met betrekking tot de voor de mens relevante voorspelling van door geneesmiddelen geïnduceerde darm toxiciteit, en het is duidelijk dat er momenteel grote hiaten in gegevens zijn. Daarom zijn nieuwe onderzoeken nodig om darm-toxiciteit te beoordelen. Hierbij analyseren we gen expressie responsen die worden geïnduceerd door blootstelling aan verschillende geneesmiddelen. Uit een reeks geselecteerde verbindingen zal deze studie zich specifiek richten op door 5-fluorouracil (5-FU) geïnduceerde intestinale toxiciteit. 5-FU werd gekozen als het eerste geneesmiddel met het oog op het brede gebruik ervan bij kanker-therapie. De studie zal beginnen met de inclusie van metastatische borstkankerpatiënten die 5-FU als onderdeel van hun medische behandeling zullen ontvangen. Deze patiënten zullen een orale monotherapie krijgen bestaande uit cycli van twee weken behandeling met capecitabine gevolgd door een week zonder behandeling. Capecitabine is een pro-drug die na inname wordt omgezet in 5-FU, wat het eigenlijke cytostatische middel is. Na de eerste cyclus zullen veranderingen in de fysiologie en morfologie van colonbiopsieën worden geëvalueerd, en zullen de door 5-FU geïnduceerde transcriptomics-veranderingen worden vastgesteld door middel van kwantitatieve RNA-sequencing. Hiermee willen we een beter inzicht krijgen in de veranderingen in het genprofiel van biopsen veroorzaakt door 5-FU, evenals in het werkingsmechanisme en de toxiciteit. Uiteindelijk willen we deze gegevens vergelijken met in vitro organoïden en diermodellen en bepalen of er enige relatie of vertaalbaarheid is tussen de modellen. Het onderzoek kan daarom worden beschouwd als een validatiestudie van potentiële in vitro en in vivo alternatieve modellen voor het bestuderen van door geneesmiddelen geïnduceerde darm-toxiciteit.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is de evaluatie van de invloed van blootstelling aan 5-FU op het genexpressieprofiel in biopsen van de menselijke darm van gezond weefsel. Daarnaast zullen morfologische veranderingen en de moleculaire toxiciteit biomarkers citrulline en calprotectine worden gemeten als secundaire uitkomst in respectievelijk bloed en ontlasting.

Onderzoeksopzet

In deze studie zullen 20 patiënten met metastatische borstkanker geïnccludeerd worden die een gezonde dikke darm hebben. Elke deelnemer ondergaat een proctoscopie zonder darmvoorbereiding voor en na een behandelingscyclus van 2 weken met 5-FU; rectale biopsieën en rectale swap worden door een gespecialiseerde verpleegkundige uitgevoerd. Rectale swaps zullen worden gebruikt in verdere studies over de impact / invloed van het microbioom op de ontwikkeling van GI-toxiciteit. Bovendien zullen patiënten worden gevraagd om een veneus bloedmonster te doneren voor de analyse van citrulline, 5-FU en zijn

metabolieten, en een ontlastingsmonster voor de analyse van fecaal calprotectine. Gegevensanalyse om door 5-FU geïnduceerde toxiciteit in het colon te evalueren, zal worden uitgevoerd als eindpunten van het onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

De belasting / risico's / voordelen verbonden aan deelname zijn als volgt:

- Rectale biopsieën zullen vóór en na de behandeling met capecitabine worden ingenomen. Biopsieën zullen tijdens proctoscopie worden verzameld en daarom is er geen specifieke darmvoorbereiding nodig. Deze procedure wordt dagelijks in de medische praktijk gebruikt en is een relatief veilige onderzoeksmethode. Complicaties zijn zeer zeldzaam. Een sporadische bloeding kan optreden bij biopsieën, maar is minimaal en stopt snel. Als rectaal bloedverlies aanhoudt, moet de patiënt het onmiddellijk melden;
- Rectale swaps, bloed- en fecesmonsters worden elke keer gescheiden in één buis verzameld (één monster voor en één na 2 weken behandeling). De risico's verbonden aan het verzamelen van deze monsters zijn minimaal. Rectale swaps en fecesmonsters zijn niet-invasief. Bloedafname wordt uitgevoerd door venapunctie, wat een standaardprocedure is met een laag risico op bloedingen;
- Genotypering voor dihydropyrimidine-dehydrogenase (DPD) deficiënties voorafgaand aan de behandeling, wordt uitgevoerd door Sanger-sequencing van polymorfismen: c.1905 + 1G> A (* 2A) in intron 14, c.1679T> G (* 13) in exon 13, c.2846A> T (rs67376798) in exon 22 en c.1129-5923C> G (rs75017182) in intron 10. Dit maakt deel uit van het standaardprotocol vóór de behandeling van deze patiënten en draagt daarom niet extra bij aan de belasting van de patient.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Maastricht

Peter Debeijelaan 25A
Maastricht 6229 HX
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

Peter Debeijelaan 25A
Maastricht 6229 HX
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)

- Borstkanker met metastase, behandeling met capecitabine
- Ouder dan 18 jaar
- Normale darm

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Alcohol misbruik tot 6 maanden voor deelname;
- Patiënten die onder chemotherapie waren of die een chemotherapeutisch middel namen binnen een periode van minder dan 6 maanden;
- Afwijkingen in het maagdarmkanaal;
- Maag-darm klachten als overgeven, diarree, constipatie, veranderingen in de ontlasting zoals de aanwezigheid van bloed.
- Gebruik van medicatie en pijnstillers gedurende de laatste 3 maanden en tijdens de chemotherapie met uitzondering van paracetamol en anticonceptie;
- Rokers;
- Zwangerschap;
- Deelname aan andere klinische of voedingsinterventie studies.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Preventie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 26-06-2019

Aantal proefpersonen: 20

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-11-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-06-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-07-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-12-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 26903

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL65314.068.18
OMON	NL-OMON26903

Resultaten

Einddatum onderzoek: 01-12-2021

Totaal aantal deelnemers: 3

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely