

Farmacogenetische en farmacokinetische veiligheids- en kostenbesparingsstudie bij patienten behandeld met capecitabine of 5-FU

Gepubliceerd: 19-02-2007 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

Prospectieve bepaling of fluoropyrimidine geassocieerde toxiciteit te voorkomen is door aanpassing van de dosis van capecitabine of 5-FU op basis van het DPYD*2A genotype, én vaststelling of deze strategie kostenbesparend is. Secundaire doelen zijn...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON33759

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Farmacogenetisch begeleid doseren van fluoropyrimidines

Aandoening

- Overige aandoening
- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Purine- en pyrimidinemetabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

DPD-deficientie, metabolismestoornis

Aandoening

mammacarcinoma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, subsidie aanvraag nog in te dienen (bij ZonMW)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD-deficientie, DPYD*2A, Farmacogenetica

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat is veiligheid van de therapie in DPYD*2A patienten. Deze uitkomsten zullen worden gescoord volgens de NCI-CTC criteria.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten maten zijn:

- kosten, om te kijken of deze strategie kostenbesparend is middels een incrementele kosten-effectiviteits analyse;
- farmacokinetische parameters voor bepaling van de farmacokinetiek van capecitabine en 5-FU in DPYD*2A mutante patienten
- om een individueel behandelingsalgoritme op te stellen voor capecitabine en 5-FU in DPYD*2A mutante patienten.
- een DPD-activiteitsmeting uitvoeren in patiënten met de DPYD*2A mutatie
- statusonderzoek naar toxiciteit in wild type patienten voor DPYD*2A, die in het kader van deze studie voorafgaand de therapie gegenotypeerd zijn en daadwerkelijk zijn gestart met een fluoropyrimidinebehandeling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er wordt al decennia lang veelvuldig gebruik gemaakt van fluoropyrimidines voor de behandeling van onder andere dikke darm-, borst- en maagkanker. In sommige gevallen gaat dit nog steeds gepaard met onnodig ernstige fluoropyrimidine geïnduceerde toxiciteit, met niet zelden een fatale afloop. Een belangrijke bijdrage aan de oorzaak van deze toxiciteit zijn diverse polymorphismen in het 5-FU afbrekende eiwit dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), dat voor 85% verantwoordelijk is voor de omzetting van 5-FU naar veilige metabolieten. Uit diverse onderzoeken is gebleken dat in het gen van DPD de belangrijkste mutatie IVS14+1G>A (DPYD*2A) is, met een heterozygoot frequentie van 1.8% in Nederlandse bevolking.

Uit retrospectief onderzoek blijkt dat bij patiënten die ernstige toxiciteit ontwikkelden na behandeling met capecitabine of 5-FU in 25% van de gevallen de DPYD*2A mutatie aanwezig is.

Deze mutatie leidt tot het overslaan van geheel exon 14 bij de translatie, met als gevolg (partiele) DPD-deficiëntie doordat het eiwit niet meer naar behoren werkt. Heterozygoot individuen voor DPYD*2A hebben 50% reductie in DPD activiteit, en homozygoot individuen zijn compleet DPD-deficiënt.

Hierdoor kunnen fluoropyrimidines slechts heel langzaam of niet worden gemetaboliseerd door DPD in patiënten met deze mutatie. De resulterende lange en verhoogde blootstelling aan fluoropyrimidines veroorzaakt ernstige hematologische en/of niet-hematologische intoxicatieverschijnselen, zoals beenmergsuppressie, leukopenie, mucositis, diarree, etc. Langdurige ziekenhuisopnames van meerdere weken zijn vaak nodig om de ernstige intoxicatie van de patiënt te behandelen.

Wij hebben een snelle bepalingsmethode ontwikkeld voor DPYD*2A die geschikt is voor routinescreening vòòr start van de behandeling met capecitabine of 5-FU.

Andere in de literatuur beschreven methodes zoals activiteitsmetingen in leucocyten of bepaling van de uracil / dihydrouracil ratio in urine zijn tijdrovend, zeer variabel en bovenal niet voorspellend, en daarmee niet geschikt voor toepassing in de klinische praktijk. Nieuwe methoden voor voorspelling van DPD-deficiëntie zijn geïndiceerd.

Wij willen laten zijn dat het aantal ernstige intoxicaties en de hieraan gerelateerde onkosten zouden kunnen worden voorkómen, als men patiënten op basis van het genotype van DPYD*2A, een aangepaste dosering van fluoropyrimidines geeft.

Doel van het onderzoek

Prospectieve bepaling of fluoropyrimidine geassocieerde toxiciteit te voorkomen is door aanpassing van de dosis van capecitabine of 5-FU op basis van het DPYD*2A genotype, én vaststelling of deze strategie kostenbesparend is.

Secundaire doelen zijn het ontwikkelen van een individueel behandelingsalgoritme voor capecitabine en 5-FU, en bepaling van de farmacokinetiek van capecitabine en 5-FU in DPYD*2A mutante patiënten.

Onderzoeksopzet

Prospectieve, farmacogenetische, -kinetische en -economische niet-gerandomiseerde veiligheidsstudie in patiënten die behandeld worden met capecitabine of 5-FU.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Prospectieve bepaling van DPYD*2A voor start van de behandeling met capecitabine of 5-FU. Wild-type patiënten voor DPYD*2A vallen na bepaling buiten deze studie. Hetero- en homozygoot mutante patiënten krijgen een initiële dosisreductie van respectievelijk minimaal 50% en 85%. Indien de gegeven dosis na 2 volledig afgeronde kuren veilig blijkt, kan de dosering in volgende cycli eventueel worden verhoogd. Dosisreducties mogen ten allen tijde worden toegepast.

Inschatting van belasting en risico

Eenmalige bloedafname van 4 ml voor genotypering. In DPYD*2A mutante patiënten wordt op dag 1 van kuur 1 een venflon ingebracht ten behoeve van de farmacokinetiek en de DPD-fenotypering. Gedurende deze dag zullen via dit venflon maximaal 12 bloedafnames plaatsvinden met maximaal 8 ml bloed per keer. Indien de dosis in een opvolgende kuur wordt aangepast worden er weer bloedmonsters op dezelfde tijdstippen afgenomen op dag 1 van de betreffende kuur.

Het risico is hierbij te verwaarlozen.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam
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)

- patient in aanmerking voor therapie met capecitabine of 5-FU
- 18 jaar of ouder
- in staat en bereidheid voor bloedafname voor farmacogenetisch en farmacokinetisch onderzoek
- acceptabele laboratorium waarde
- WHO performance status 0 - 2
- geen radio- of chemotherapie binnen 3 weken voor intrede studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- patiënten bekend met alcoholisme, drugsverslaving en / of psychotische stoornissen die niet beschikbaar zijn voor follow up
- zwangere of zogende vrouwen

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-02-2007
Aantal proefpersonen:	500
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	fluracedyl
Generieke naam:	5-fluorouracil
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xeloda
Generieke naam:	capecitabine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-07-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2007-000412-82-NL
CCMO	NL15956.031.07