

# De correlatie tussen concentraties van lichaamseigen DPD substraten en de farmacokinetiek en toxiciteit van patiënten met colorectaal en pancreas kanker die behandeld worden met 5-fluorouracil.

Gepubliceerd: 16-04-2019 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doel: Bepalen van de correlatie tussen de baseline endogene DPD substraten uracil en thymine en hun ratio's met hun metaboliet, DHU / U en DHT / T, met de farmacokinetiek van 5-FU bij patiënten met pancreas- of colonkanker behandeld met...

|                             |                                                           |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                           |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                           |
| <b>Type aandoening</b>      | Maagdarmsysteemneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen          |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON48600

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

FUUT

### Aandoening

- Maagdarmsysteemneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

### Synoniemen aandoening

alvleesklier carcinoom, colonrectaal carcinoom, dikkedarm kanker; alvleesklierkanker

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Catharina-ziekenhuis

**Overige ondersteuning:** Catharina ziekenhuis en potentieel catharina onderzoeksfonds

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** 5-flourouracil, dihydropyrimidine dehydrogenase, thymine, uracil

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van het onderzoek zijn de plasmaconcentraties van 5-FU, DHFU en endogene biomarkers U, DHU, T en DHT op alle tijdstippen bepaald met behulp van LC-MS/MS.

### Secundaire uitkomstmaten

- Ratio's van DHU/U, DHT/T en DHFU/FU worden berekend met behulp van de plasmaconcentratie
- Bepaal het DPYD-genotype voor elke patiënt. Indien van toepassing zal aan het einde van het onderzoek extra SNP-analyse binnen het DPYD-gen worden uitgevoerd
- DPD enzymactiviteit
- Ernstige bijwerkingen na 5-FU infusie, waaronder:
  - \* Toxiciteitsgerelateerde hospitalisatie
  - \* Verandering in dosisintensiteit: verlengde interval of dosisverlaging
  - \* Myelosuppressie (leukocyten, neutrofielen en trombocyten) graad \*3 volgens CTC-AE criteria
  - \* Andere toxiciteiten waaronder graad \*3 mucositis en diarree volgens de CTC-AE criteria

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Het antikankergeneesmiddel 5-fluorouracil (5-FU) wordt veel gebruikt bij de behandeling van onder andere vroege en gevorderde colorectale, maag-, alvleesklier- en borstkanker. 5-FU wordt voornamelijk gemetaboliseerd door het enzym dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), een enzym dat wordt gecodeerd door het DPYD-gen. Genetisch polymorfisme in dit gen kan leiden tot DPD-deficiëntie en daarmee tot een verhoogd risico op door geneesmiddelen veroorzaakte ernstige toxiciteit. In de Kaukasische populatie heeft 3 tot 5% een gedeeltelijke DPD-deficiëntie en heeft 0,1 tot 0,2% een volledig tekort. Een DPD-tekort kan leiden tot ernstige toxiciteit (graad 3 tot 5, volgens CTC-AE versie 4.03), zoals myelosuppressie, mucositis, diarree en hand-voetsyndroom. Het meten van het DPYD-genotype voorafgaand aan 5-FU-gebaseerde chemotherapie heeft aangetoond in staat te zijn door geneesmiddel geïnduceerde ernstige toxiciteit van 5-FU te voorkomen. De klinische bruikbaarheid is tot nu toe aangetoond voor vier polymorfismen, d.w.z. DPYD \* 2A; \* 13; 2846A> T; 1236G> A, die daarom routinematig worden bepaald vóór het begin van de chemotherapie. Ondanks het gebruik van genotypering, ontwikkelt een aanzienlijk deel van de patiënten nog steeds 5-FU-gerelateerde ernstige toxiciteit. Omdat zowel endogeen uracil (U) als thymine (T) door DPD worden omgezet in respectievelijk dihydrouracil (DHU) en dihydrothymine (DHT), hebben patiënten met een lage DHU/U en/of een lage DHT/T plasmaconcentratie vóór aanvang van 5-FU therapie een hoger risico op door 5-FU geïnduceerde ernstige toxiciteit. In deze studie zullen we de correlatie onderzoeken tussen de endogene DPD-substraten uracil en thymine met de farmacokinetiek en toxiciteit van 5-FU bij patiënten voor colorectale of pancreaskanker worden behandeld met verlengde infusie van 5-FU. Daarnaast wordt de DPD enzymactiviteitstest in witte bloedcellen bepaald (als zijnde gouden standaard methode voor bepaling van de DPD enzymactiviteit). Deze uitkomst wordt vergeleken met de kinetiek van 5-FU maar ook met de ratio van de biomarkers om te beoordelen of dit een meerwaarde heeft t.o.v. de lichaamseigen biomarkers. Het uiteindelijke doel is om naast het DPYD-genotype een gemakkelijk te meten aanvullende voorspellende marker te ontwikkelen om door 5-FU geïnduceerde ernstige toxiciteit te voorkomen.

## Doel van het onderzoek

Primaire doel:

Bepalen van de correlatie tussen de baseline endogene DPD substraten uracil en thymine en hun ratio's met hun metaboliet, DHU / U en DHT / T, met de farmacokinetiek van 5-FU bij patiënten met pancreas- of colonkanker behandeld met intraveneuze 5-FU-gebaseerde chemotherapie.

Secundaire doelstellingen:

- Bepalen van de mogelijke veranderingen in U-, DHU-, T- en DHT concentraties in de tijd tijdens de verlengde 5-FU-infusie
- Om de DHU/U, DHT/T en DHFU/FU verhoudingen in de tijd te bepalen tijdens 5-FU-verlengde infusie
- Vaststellen van een afkapconcentratie in een dagelijkse Nederlandse patiëntenpopulatie voor alle gemeten analyten, hun metabolieten en verhoudingen, waaronder 5-FU, DHFU, U, DHU, T en DHT
- Bepalen welk effect het DPYD genotype heeft op de U, DHU, T en DHT concentraties en op de farmacokinetiek van 5-FU
- Bepalen van de correlatie tussen ernstige ongewenste voorvallen of 5-FU-toxiciteit met AUC van 5-FU, DHU/U, DHT/T of DPD enzymactiviteit.
- Bepalen van het effect van andere/nieuwe genetische polymorfismen op de farmacokinetiek van 5-FU (indien van toepassing).
- Bepalen van de correlatie tussen de gemeten DPD enzymactiviteit en de DHU/U, DHT/T en DHFU/5-FU plasmaconcentratie ratio.

## Onderzoeksopzet

Prospectieve, niet-gerandomiseerde, farmacokinetische studie

## Inschatting van belasting en risico

Om de DPD-enzymactiviteit te bepalen, wordt een monster van 12 ml volbloed (2x 6 ml EDTA) afgenomen na het aanprikken van de port-a-cath. Omdat het aansluiten van de port-a-cath nodig is om de chemotherapie toe te dienen, is er geen extra venapunctie nodig.

Op  $t = 0$ , voorafgaand aan het starten van de 5-FU-infusie, wordt 4 ml volbloed (EDTA-buis) verkregen met behulp van een venflon. Dit monster wordt gebruikt om de concentratie van uracil, DHU, T en DHT te bepalen.

Tijdens de behandeling worden de monsters op  $t = 0,5$  en 2 uur uit dezelfde venflon bepaald, zodat er slechts één punctie nodig is. Het monster op  $t = 44$  uur wordt afgenomen uit de port-a-cath, op deze manier is geen venapunctie nodig. Op elk tijdstip tijdens de behandeling wordt 8 ml volbloed (2x 4 ml EDTA) afgenomen om de concentratie van uracil, DHU, T, DHT, 5-FU en DHFU te bepalen.

Het risico van het afnemen van bloed uit een ader omvat ongemak op de prikplaats en mogelijke roodheid en zwelling rond de prikplaats. Aangezien de continue 5-FU-infusie routinematig in het ziekenhuis wordt toegediend, vereist de interventie geen extra of langdurige ziekenhuisbezoeken.

## Contactpersonen

## Publiek

Catharina-ziekenhuis

Michelangelolaan 2  
Eindhoven 5623 EJ  
NL

## Wetenschappelijk

Catharina-ziekenhuis

Michelangelolaan 2  
Eindhoven 5623 EJ  
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) Patologisch geconfirmeerde maligniteit waarvoor behandeling met 5-FU is geïndiceerd in de vorm van FOLFOX, FOLFIRI of FOLFIRINOX behandelingschema.
- 2) minimale labwaarden:
  - a. absolute neutrofielen aantal  $\geq 1.5 \times 10^9 /L$
  - b. plaatjes aantal  $\geq 100 \times 10^9 /L$
  - c. leverfunctie uitgedrukt in bilirubine  $\leq 1.5 \times ULN$  (bovenste grens van normale range), ALAT en ASAT  $\leq 2.5 \times ULN$ ; indien sprake van levermetastases ALAT and ASAT  $\leq 5 \times ULN$ .
  - d. nierfunctie uitgedrukt in MDRD  $> 30ml/min$

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten met bekend middelenmisbruik, psychotische stoornissen en / of andere ziekten waarvan wordt verwacht dat ze de studie of de veiligheid van de patiënt beïnvloeden
2. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven
3. Patiënten bij wie de bolusinjectie wordt overgeslagen vanwege b.v. toxiciteit van het vorige chemotherapieschema.

## 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: 14-07-2019

Aantal proefpersonen: 50

Type: Werkelijke startdatum

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-04-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-06-2019

Soort: Amendement

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 13-11-2019                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |

## 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     | NL67140.100.18 |