

Cisplatinum farmacokinetiek en skeletspiermassa bij hoofd-halskankerpatiënten: wordt cisplatinum te hoog gedoseerd bij patiënten met een lage skeletspiermassa?

Gepubliceerd: 21-06-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Cisplatinum is ook een middel dat zich alleen verdeelt in de vetvrije massa. Een lage skeletspiermassa komt veel voor bij HHPCC-patiënten, mogelijk als gevolg van ziekte en/of leefstijl. Wij denken dat dit voor een aanzienlijk deel de verklaring is...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON48724

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Cisplatinum PK en SMM in hoofd-halskankerpatiënten

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

hoofd-halskanker, keelkanker, strottenhoofd kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: KWF Kankerbestrijding grant

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Farmacokinetiek, Hoofd-halskanker, Lichaamssamenstelling, Skeletspiermassa

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- De relatie tussen cisplatinum farmacokinetiek en skeletspiermassa
- De relatie tussen cisplatinum farmacokinetiek en lichaamsoppervlakte (BSA)

Secundaire uitkomstmaten

- De relatie tussen cisplatinum farmacokinetiek en chemotherapie gerelateerde toxiciteit en chemotherapie dosis-limiterende toxiciteit.
- De relatie tussen cisplatinum farmacokinetiek en kwaliteit van leven bij patiënten die CRT met cisplatinum ondergaan.
- De relatie tussen gezondheidszorg gerelateerde kosten van patiënten die CRT ondergaan en lage skeletspiermassa.
- De relatie tussen cisplatin toxiciteit en genetische varianten in het DNA van patiënten (optioneel farmacogenetica deelonderzoek), in samenwerking met een andere studie (protocol ID PGxLungCA01; NL53736.100.15).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Achtergrond en probleemstelling

In Nederland wordt jaarlijks bij ongeveer 3.000 nieuwe patiënten hoofd-halskanker gediagnosticeerd, en de incidentie hiervan stijgt. Ongeveer

900 patiënten per jaar overlijden aan hoofd-halskanker. Het merendeel van deze tumoren betreft een plaveiselcelcarcinoom van de mondholte, farynx en larynx (hoofd-halsplaveiselcelcarcinoom; HHPCC). De voornaamste risicofactoren voor het HHPCC zijn roken en overmatig alcoholgebruik. Ondanks verbeterde kwaliteit van behandeling en centralisatie van zorg, is de overleving bij HHPCC in de afgelopen 20 jaar weinig gestegen.

Bij twee-derde van de patiënten met HHPCC is er bij diagnose al sprake van vergevorderde ziekte (grote tumor en/of locoregionale lymfekliermetastasering). De primaire, in opzet curatieve behandeling van het vergevorderd stadium HHPCC bestaat vaak uit radiotherapie gecombineerd met chemotherapie (chemoradiotherapie; CRT), met platinum-houdende chemotherapie zoals cisplatinum. Met deze behandeling wordt *salvage* chirurgie van de kanker achter de hand gehouden voor residu of recidief ziekte na behandeling, en is de 5-jaars overleving van het vergevorderd HHPCC gestegen met 8,6% ten opzichte van alleen radiotherapie. Soms wordt CRT ook gegeven na chirurgie, wanneer er een hoog risico is op lokaal recidief of metastasering op afstand. De CRT behandeling gaat echter ook frequent gepaard met ernstige acute cisplatinum-gerelateerde toxiciteit, waardoor in minimaal 30% van de patiënten het noodzakelijk is de cisplatinum dosering significant te verlagen (*50%) of zelfs de cisplatinum behandeling geheel te staken. Het is te verwachten dat het staken van de chemotherapeutische behandeling een negatief effect heeft op uitkomst van de behandeling en kwaliteit van leven.

Cisplatinum wordt gedoseerd op basis van de lichaamsoppervlakte (*body surface area*, BSA), waarin lengte en het gewicht worden meegenomen. Het BSA houdt geen rekening met de specifieke lichaamssamenstelling van een individuele patiënt. Op dit moment is het moeilijk te voorspellen welke patiënt ernstige cisplatinum-gerelateerde toxiciteit gaat ervaren en welke niet. Eerder onderzoek heeft uitgewezen dat chemotherapie dosering op basis van BSA de plasmaconcentratie van een chemotherapeuticum slecht voorspelt. Op dit moment is er echter helaas nog geen beter alternatief.

Onderzoeksrichting

In de afgelopen jaren is er een verband gelegd tussen een lage skeletspiermassa (soms ook sarcopenie genoemd) en het optreden van ernstige toxiciteit van chemotherapie. De hypothese achter dit verband is dat sommige chemotherapeutica hydrofiel zijn en zich daardoor alleen verdelen in de vetvrije massa van een patiënt, waarvan de skeletspiermassa het grootste deel is. Wanneer een patiënt een lage skeletspiermassa heeft, maar een normale of hoge vetmassa, krijgt een patiënt mogelijk een te hoge dosering van de chemotherapie.

Doel van het onderzoek

Cisplatinum is ook een middel dat zich alleen verdeelt in de vetvrije massa. Een lage skeletspiermassa komt veel voor bij HHPCC-patiënten, mogelijk als gevolg van ziekte en/of leefstijl. Wij denken dat dit voor een aanzienlijk deel

de verklaring is voor de ernstige toxiciteit die gezien wordt bij HHPCC-patiënten. Veel HHPCC-patiënten hebben een lage spiermassa en normale of hoge vetmassa, waardoor zij mogelijk een relatief te hoge dosering cisplatinum krijgen. Wij willen deze hypothese testen door de skeletspiermassa en de cisplatinum plasmaconcentratie te meten bij HHPCC patiënten die CRT ondergaan. De hoeveelheid skeletspiermassa kan nauwkeurig gemeten worden op een diagnostische, routinematig vervaardigde computer tomografie (CT) scan. De cisplatinum plasmaconcentratie kunnen nauwkeurig bepaald worden door een aantal metingen te doen tijdens de behandeling met cisplatinum.

Relevantie

Met dit onderzoek hopen wij ervoor te zorgen dat de behandeling van HHPCC met CRT met cisplatinum in de toekomst nauwkeuriger kan worden ingesteld door het doseren van cisplatinum op basis van skeletspiermassa in plaats van BSA. Wij denken dat dit tot minder toxiciteit door overdosering leidt, waardoor er minder bijwerkingen zijn, minder behandeling van deze bijwerkingen noodzakelijk is, de kwaliteit van leven beter is, er minder uitval is tijdens de behandeling, en hierdoor de overleving bij HHPCC toeneemt. Daarnaast zullen de totale kosten door de verbeterde dosering dalen.

Onderzoeksopzet

Het voorgestelde onderzoek betreft een monocenter, prospectieve observationele cohortstudie bij patiënten met HHPCC die worden behandeld met conventionele primaire of postoperatieve CRT met cisplatinum met curatieve intentie. Alle patiënten zullen een standaard CRT behandeling met cisplatinum ondergaan. Er vindt géén interventionele behandeling plaats.

Bij alle patiënten zullen extra bepalingen in het bloed worden gedaan rondom de eerste kuur cisplatinum voor cisplatinum farmacokinetiek, alsmede een extra 24-uurs urine collectie voorafgaand aan start behandeling om de nierfunctie zo nauwkeurig mogelijk te bepalen. Voor de studie gerelateerde bloedafnames zal een extra infuus geprikt worden. Spiermassa zal bepaald worden op een routine vervaardigde CT van het hoofd-halsgebied en een routine vervaardigde CT van het abdomen. Bij patiënten die postoperatieve chemoradiotherapie ondergaan, zal één extra CT scan van het abdomen vervaardigd worden voor het meten van de spiermassa. Een drietal korte vragenlijsten wordt extra afgenomen voor, tijdens en na de behandeling. Tijdens de CRT zal tevens een lastmeter gebruikt worden (USD-HH) om de ziekte-gerelateerde lasten in kaart te brengen. Toxiciteit zal nauwkeurig bijgehouden worden. De diagnostiek, behandeling, nazorg en follow-up zal verder geheel conform standaard behandeling verlopen.

In een additioneel onderzoek wordt de relatie tussen cisplatinum toxiciteit en genetische varianten in het DNA van patiënten onderzocht (optioneel farmacogenetica deelonderzoek); dit is in samenwerking met een andere studie (protocol ID PGxLungCA01; NL53736.100.15). Mogelijk geeft dit ook meer informatie om in de toekomst beter te kunnen voorspellen welke patient ernstige

toxiciteit zal krijgen van de cisplatinum, en welke niet. Dit onderzoek is optioneel.

Inschatting van belasting en risico

Het geschatte risico en belasting geassocieerd met deze studie is laag. Er zijn weinig risico's verbonden aan deelname aan deze studie. Bij het afnemen van bloed en het prikken van een infuus is er een kleine kans op een blauwe plek, bloeding of ontsteking op de plaats van de bloedafname. Er wordt gevraagd eenmalig thuis 24 uur lang urine op te vangen in een beker. Er worden een aantal korte kwaliteit van leven vragenlijsten afgenomen voor, tijdens en na de behandeling. Er worden verder geen andere bijwerkingen of lasten van dit onderzoek verwacht.

Patiënten die postoperatieve CRT zullen krijgen, zullen één extra CT scan van de buik ondergaan in het kader van dit onderzoek. Deze zal samen met de geplande CT scan van het hoofd-hals gebied vlak voor start van de radiotherapie gepland worden. Deze scan is nodig om de skeletspiermassa na operatie en voor start CRT nauwkeurig op te kunnen meten. Wanneer hier onverwachte bevindingen op te zien zijn, zullen patiënten hierover geïnformeerd worden en naar een passende medisch specialist verwezen worden.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
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)

- * Gediagnosticeerd met hoofd-hals plaveiselcelcarcinoom (histologisch of cytologisch bewezen).
- * Behandeling met chemoradiotherapie met cisplatinum (zowel primair als postoperatief).
- * Leeftijd 18 jaar of ouder.
- * Voldoende begrip van de Nederlandse taal om informed consent te geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Grote artefacten op CT beeldvorming, waardoor het identificeren van skeletspier op CT beeldvorming bemoeilijkt wordt.
- * Synchrone tumor(en) buiten het hoofd-halsgebied, bijvoorbeeld een gelijktijdig niet-kleincellig longcarcinoom, waarvoor de patiënt behandeld wordt.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 24-07-2018

Aantal proefpersonen: 50

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-06-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-02-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-02-2020

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
CCMO	NL64661.041.18