

Pharmacogenetics and therapeutic drug monitoring for the optimization of fluoropyrimidine treatment in patients with advanced colorectal cancer (FLOXTOX II)

Daniel Horber, Ulrich Gueller, Markus Joerger

Es handelt sich um eine prospektive, nicht-randomisierte, pharmakologische Mehrzentrumsstudie. Geeignete PatientInnen werden gefragt, ob sie an der Studie teilnehmen wollen. Nur PatientInnen mit schriftlicher Einwilligung werden in die Studie eingeschlossen. Alle PatientInnen erhalten eine 5FU/Cp-basierte Standardbehandlung (FOLFOX, FOLFIRI, XELOX, XELIRI, Monotherapie mit 5FU/Cp, evtl. Kombination mit Bevacizumab oder Cetuximab), welche ihnen auch ausserhalb der Studie angeboten würde. StudienpatientInnen erhalten vor Behandlungsbeginn eine Analyse auf DPYD-Risikomutationen (IVS14+G>A, c.1679T>G, HapB3/c.1129-5923C>G and c.2846A>T) aus einer peripheren Blutprobe. Träger einer Risikomutation erhalten eine um 50% reduzierte erste Dosis von 5FU resp. Cp. PatientInnen unter einer Behandlung mit 2-tägiger 5FU-Infusion erhalten am Ende jeder 5FU-Infusion eine Blutprobe zur Bestimmung der 5FU-Plasmakonzentration. Anhand eines vorbestimmten Algorithmus wird die 5FU-Dosis beim nächsten Zyklus so angepasst, dass eine Ziel-AUC ("area-under-the concentration-time curve") von 20-30 mg*h/L angestrebt wird. Die Behandlung mit 5FU (2-wöchentlich) resp. Cp (3-wöchentlich) werden bei komplikationslosem über mindestens 3 Monate durchgeführt. Bei allen PatientInnen werden die Nebenwirkungen der Behandlung anhand eines spezifischen Fragebogens erfasst. Die Behandlungsresponse wird in 6-8 wöchentlichen Abständen mittel geeigneten radiologischen Verfahren bestimmt. Nach Abschluss der Studienbehandlung werden die PatientInnen in 4-wöchentlichen Intervallen bis zur Krankheitsprogression kontrolliert. Insgesamt werden 89 evaluierbare PatientInnen in die Studie eingeschlossen. PatientInnen mit homozygoten oder heterozygoten "compound" DPYD-Mutationen werden von der Studienbehandlung ausgeschlossen, da ihr Risiko schwerer Nebenwirkungen auch bei erheblicher Dosisreduktion von 5FU/Cp gross ist. Diese PatientInnen werden für Studienzwecke ersetzt.

keywords

Dihydropyrimidin dehydrogenase - colorectal cancer
- fluoropyrimidines - therapeutic drug monitoring

project partner

Inselspital Bern, Klinische Chemie (Prof. C. Largiadèr)

type of project	clinical studies
status	ongoing - follow up
start of project	2012
end of project	2015
study design	Nicht-randomisierte, offene Dosis- Optimierungsstudie
Swissmedic notification number	2012DR4206
responsible person	Markus Joerger