

Evaluatie van de orale uracil belastingtest als gevoelige, eenvoudige en goedkope methode voor het opsporen van DPD deficientie.

Gepubliceerd: 06-11-2006 Laatste bijgewerkt: 20-05-2024

Het primaire doel van het onderzoek is de bepaling van de sensitiviteit en specificiteit van de orale uracil belastingtest als potentiële screeningsmethode voor DPD deficientie.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON34231

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DPD-uracil studie

Aandoening

- Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

DPD-deficientie DPD-eiwittekort

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Diaconessenhuis Meppel / dr. J.G. Maring

Overige ondersteuning: Door Diaconessenhuis Meppel via unrestricted grants van Roche

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: DPD, fenotypering, kanker, uracil

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire onderzoeksvariabelen zijn de verschillen in uracil plasmaconcentraties en berekende uracil klaringen tussen cases en controles. Op basis van deze parameters zal de sensitiviteit en specificiteit van de orale uracil belastingtest (t.o.v. gouden standaard DPD activiteitsmeting in bloedcellen) worden bepaald.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire onderzoeksvariabelen van deze studie zijn:

- het vaststellen van de sensitiviteit en specificiteit van de nuchtere endogene uracil-dihydrouracil ratio in bloedplasma als potentiële screeningsmethode voor DPD deficiëntie.
- het vaststellen van de genetische oorzaken van DPD deficiëntie en fluoropyrimidine toxiciteit door middel van DNA diagnostiek.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiëntie is een belangrijke risicofactor voor extreme toxiciteit tijdens of na behandeling met 5-fluorouracil of capecitabine. De klaring van deze middelen is bij patiënten met DPD deficiëntie sterk verminderd.

Aangezien een goedkope, snelle en makkelijke methode voor opsporing van DPD deficiëntie nog niet beschikbaar is, wordt screening op deze conditie voordat

met chemotherapie wordt gestart niet uitgevoerd. In de huidige studie wordt de DPD status bepaald door het meten van uracil bloedspiegels na orale inname van een testdosis 500 mg/m² uracil. Uracil en 5-fluororacil zijn chemisch vergelijkbaar en beide een substraat voor DPD. Uracil is een non-toxische endogene pyrimidine base en daarom een goede kandidaat voor fenotypering van het DPD eiwit.

Doel van het onderzoek

Het primair doel van het onderzoek is de bepaling van de sensitiviteit en specificiteit van de orale uracil belastingtest als potentiële screeningsmethode voor DPD deficiëntie.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek is opgezet als een multi-centrum case-control farmacokinetiek studie. In totaal zullen 50 patienten met bewezen DPD deficiëntie worden ingesloten in de case groep en zullen 50 patienten met normale DPD activiteit worden ingesloten in de controlegroep. De farmacokinetiek van uracil na orale inname van 500 mg/m² uracil zal in beide groepen worden gemeten. Bij 10 patienten uit elke groep zal uitgebreide bloedmonstering toegepast worden. Bij de overige 40 patienten in elke groep zal een zogenaamde "limited sampling" strategie (met maximaal 2 bloedmonsters) worden toegepast.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Toediening van uracil drank met aansluitend afname van bloed.

Inschatting van belasting en risico

Intensive sampling:

Aantal patienten 20

Aantal extra visites 1

Aantal bloedmonsters: 12*

Hoeveelheid bloed: 60 ml

Duur van onderzoek: 4-5 uur

Limited sampling:

Aantal patienten 80

Aantal extra visites 1

Aantal bloedmonsters: 3*

Hoeveelheid bloed: 15 ml

Duur van onderzoek: 2-3 uur

* Alle patienten hebben routine DPD meting gehad in bloedcellen. Bij patienten met een verminderde DPD activiteit is bovendien genetisch onderzoek uitgevoerd

naar mutaties in het DPD gen. Beide testen kunnen vanuit hetzelfde bloedmonster worden gedaan.

Contactpersonen

Publiek

Diaconessenhuis Meppel / dr. J.G. Maring

Hoogeveenseweg 38
7943 KA Meppel
NL

Wetenschappelijk

Diaconessenhuis Meppel / dr. J.G. Maring

Hoogeveenseweg 38
7943 KA Meppel
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)

Case groep

- Leeftijd ouder dan 18 jaar
- Onverwachte overmatige toxiciteit (graad 3-4, zie tabel 2) tijdens of na behandeling met

een 5-fluorouracil of capecitabine bevattend chemotherapieschema. Alle soorten schemata met 5-FU of capecitabine zijn toegestaan.

- Verminderde DPD activiteit in mononucleaire cellen, d.w.z. < 5 nmol/mg/hour
- Een getekend toestemmingsformulier.;Controle groep
- Leeftijd ouder dan 18 jaar
- Onverwachte overmatige toxiciteit (graad 3-4, zie tabel 2) tijdens of na behandeling met een 5-fluorouracil of capecitabine bevattend chemotherapieschema. Alle soorten schemata met 5-FU of capecitabine zijn toegestaan.
- Normale DPD activiteit in mononucleaire cellen, d.w.z. > 5 nmol/mg/hour
- Een getekend toestemmingsformulier.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Zwangerschap
- Het geven van borstvoeding
- Gebruik van cimetidine (vanwege geneesmiddelinteracties met 5-fluorouracil en capecitabine)
- Nierfunctiestoornissen (kreatinine klaring minder dan 20 ml/min, berekend met de formule van Cockcroft&Gault).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	20-08-2007
Aantal proefpersonen:	100

Type:

Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-11-2006

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-01-2007

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-07-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-08-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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

Ander register

EudraCT

CCMO

ID

clinicaltrials.gov, in aanvraag

EUCTR2006-002861-37-NL

NL12893.030.06