

Onderzoek naar de farmacokinetiek van uracil na orale toediening bij patiënten met colorectaal carcinoom.

Gepubliceerd: 21-07-2010 Laatst bijgewerkt: 02-05-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is aan te tonen dat de farmacokinetiek van een orale uraciltest bij patiënten met colorectaal carcinoom en een normale DPD status die worden behandeld met 5-FU of capecitabine niet verschilt met de farmacokinetiek...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON34808

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

KINURA-2

Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal

Synoniemen aandoening

DPD deficiëntie, eiwitmutatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Scheper Ziekenhuis

Overige ondersteuning: unrestricted grant

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: colorectaal carcinoom, farmacokinetiek, uracil

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De belangrijkste studie parameters is de mate van blootstelling in vivo na een orale uraciltest door middel van uracil- en dihydrouracilconcentraties gemeten in bloedplasma. Het eindpunt van de studie is de AUC van uracil en dihydrouracil in beide groepen.

Secundaire uitkomstmaten

n.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD) deficiëntie is een belangrijke oorzaak van extreme toxiciteit ten gevolge van behandeling met 5-Fluorouracil (5-FU) en capecitabine. Uracil is een stof die net als 5-FU door DPD wordt omgezet. Bij DPD deficiënte patiënten is de klaring van 5-FU en uracil verminderd. Er is momenteel nog geen geschikte diagnostische test voor prospectief opsporen van DPD deficiëntie bij patiënten. Een orale uracil belastingtest zou hier mogelijk voor kunnen worden gebruikt. De farmacokinetiek van uracil bij deze test is in een eerder stadium getest bij 11 gezonde vrijwilligers met een normale DPD status. 5-FU en capecitabine worden o.a. gebruikt bij patiënten met colorectaal carcinoom al dan niet met gemetastaseerde ziekte. De orale belastingtest is bedoeld om gebruikt te gaan worden in kankerpatiënten die behandeld gaan worden met 5-FU of capecitabine. De a priori verwachting is dat de farmacokinetiek van uracil bij kankerpatiënten met een normale DPD status niet verschilt van die van gezonde vrijwilligers. Per soort kanker zijn de patiënten onder te verdelen in gemetastaseerde en niet gemetastaseerde ziekte. Om de a priori verwachting te toetsen zal de orale uracil belastingtest uitgevoerd worden bij patiënten met colorectaal carcinoom. Bij deze vorm van kanker worden 5-FU en capecitabine relatief het meest toegepast. De huidige studie moet aantonen dat de farmacokinetiek van een orale uraciltest bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom en een normale DPD status

niet verschilt ten opzichte van patiënten met colorectaal carcinoom en een normale DPD status zonder metastasen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is aan te tonen dat de farmacokinetiek van een orale uraciltest bij patiënten met colorectaal carcinoom en een normale DPD status die worden behandeld met 5-FU of capecitabine niet verschilt met de farmacokinetiek bepaald bij gezonde vrijwilligers.

Onderzoeksopzet

De studie is opgezet als een fase II open label case-control farmacokinetische studie. In totaal worden er 12 patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom en 12 patiënten met niet gemetastaseerd colorectaal carcinoom geïnccludeerd. De farmacokinetiek van uracil na orale toediening van 500 mg/m² wordt bepaald in beide groepen aan de hand van uracil en dihydrouracil plasmaconcentraties in bloedmonsters.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Om er zeker van te zijn dat de patiënten een normale DPD activiteit hebben wordt er tijdens visite 1 bloed monster afgenomen voor DPD activiteitsmeting in leucocyten. Deze bloedafname mag niet gebeuren gedurende een kuur maar moet 48 uur daarvoor of daarna gebeuren. Pas nadat de uitslag van de meting bekend is mag de test worden uitgevoerd. De patiënten krijgen oraal een dosis uracil toegediend van 500mg/m². Vlak voor het toedienen en op verschillende tijdstippen na toediening worden bloedmonsters afgenomen gedurende 4 uur (in totaal 12 monsters).

Inschatting van belasting en risico

Uracil is een endogene pyrimidine base en een essentieel onderdeel van de RNA structuur. De LD50 waarde van uracil is zeer hoog en is groter dan 6 g/kg in ratten, muizen en konijnen na orale toediening [31]. In een studie in honden is uracil in doseringen tot 1680 mg/kg oraal per dag gedurende 1 jaar onderzocht. Er werden geen negatieve effecten waargenomen op voedselinname , waterinname, gewicht, hematologische en klinisch chemische parameters. Bij patholoog-anatomisch onderzoek werden geen afwijkingen aan organen gezien [18]. In een Nederlandse studie bij 12 vrijwilligers is de orale uraciltest toegediend in een hoeveelheid van 500 mg/m² [35]. Aan de vrijwilligers werd mondeling gevraagd om lichamelijke klachten of bijwerkingen tijdens of na dit onderzoek direct aan de onderzoeker te melden. In dit onderzoek zijn geen bijwerkingen gerapporteerd. Bij 4 van deze vrijwilligers is daarnaast op dezelfde wijze een uracildosis van 1000 mg/m² toegediend. Ook bij deze 4 personen zijn geen bijwerkingen gerapporteerd. Bij 8 patiënten met bewezen DPD deficiëntie is de uraciltest uitgevoerd.

Bijwerkingen werden gemeten door de patiënten te observeren tijdens het onderzoek en de patiënten te vragen om tijdens en na het onderzoek elke lichamelijke klacht direct aan de onderzoeker te melden. Bij alle 8 patiënten is geen enkele bijwerking gerapporteerd. Orale toediening van 6 mg/kg ¹³C gelabeld uracil in 255 Amerikaanse vrijwilligers liet geen bijwerkingen zien.

Uracil is commercieel verhandeld in een geneesmiddel samen met het farmacon tegafur, UFT® (Merck). Dit product is geregistreerd voor de behandeling van colorectaal kanker. De dagelijkse dosering van uracil in dit product is 672 mg/m². UFT® is ontworpen om de antitumor activiteit van 5-FU te verbeteren en tegelijkertijd de bijwerkingen te verminderen [27]. Dit wordt veroorzaakt door competitieve remming van DPD door uracil waardoor de uit de prodrug tegafur gevormde 5-FU plasmaconcentratie wordt verhoogd t.o.v. een toediening zonder uracil. In het 'Summary of Product Characteristics' (SPC) van UFT® wordt een terminale halveringstijd van uracil genoemd na UFT® toediening van 20-40 minuten. Verder wordt benoemd dat er geen significante cumulatie van uracil, 5-FU en tegafur optrad gedurende een kuur van 28 dagen (21). In de SPC van Xeloda® wordt een halveringstijd in uur genoemd van 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 en 3,23 voor respectievelijk capecitabine, 5'DFCR, 5'-DFUR, 5-FU en FBAL (22). Uracil is in lage concentratie aanwezig in plasma, de zogenaamde endogene uracil spiegel. Ho et al. hebben de farmacokinetiek onderzocht van uracil en tegafur in patiënten met gemetastaseerd kanker. Zij constateerden een distributie halveringstijd van uracil van 0,2-0,5 uur en stelden vast dat de concentratie snel terugliep naar het endogene niveau [23]. De plasmauracil concentratie, 30 minuten na het innemen van 3 capsules UFT® is ongeveer $3,0 \pm 1,8$ µg/ml en daalt in 6 uur naar ongeveer $0,3 \pm 0,23$ µg/ml (24). Uit in-vitro onderzoek met geïsoleerde humane cellijnen is gebleken dat cellulair transport van uracil plaatsvindt via carrier gemedieerd passief transport met een bi-directionele symmetrie. Er vindt geen accumulatie plaats tegen een concentratiegradiënt in [32,33]. Het is daarom aannemelijk dat na normalisatie van de uracilconcentraties in de extracellulaire ruimte, de intracellulaire concentraties tot op hetzelfde niveau zijn afgenomen.

In de EURABEL-2 studie die op dit moment loopt zijn de hoofdonderzoekers verplicht om alle ongewenste verschijnselen na het onderzoek te melden als (ernstige) bijwerking. Er zijn tot op heden nog geen bijwerkingen in dit onderzoek gerapporteerd.

Gezien de halfwaardetijden van uracil, 5-FU en capecitabine, de veiligheidsdata van UFT® en het intracellulaire onderzoek lijkt er geen risico verbonden te zijn aan orale uracil toediening. Zekerheidshalve is in de huidige studie gekozen om 48 uur vóór en na het afnemen van de uracil belastingtest geen capecitabine of 5-FU toe te dienen om toxische reacties uit te sluiten.

Uit bovenstaande gegevens kan geconcludeerd worden dat het oraal toedienen van uracil tot geen bijwerkingen of risico's voor de behandeling van patiënten met zich mee brengt en daarom als veilig beschouwd kan worden.

Contactpersonen

Publiek

Scheper Ziekenhuis

Boermarkeweg 60
7824AA Emmen
NL

Wetenschappelijk

Scheper Ziekenhuis

Boermarkeweg 60
7824AA Emmen
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)

- leeftijd > 18 jaar
- colorectaal carcinoom al dan niet gemetastaseerd
- Getekend informed consent
- DPD activiteit in PBM ≥ 6 nmol/mg/uur
- Levensverwachting > 3 maanden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- DPD activiteit in PBM < 6 nmol/mg/uur
- Zwangerschap
- Borstvoeding
- Cimetidine gebruik (n.a.v. interacties met 5-fluorouracil en capecitabine)
- Nierfalen (creatinine klaring <50 ml/min, berekend met de Cockcroft&Gault formule).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-08-2011
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2011

Soort:	Eerste indiening
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	ID
EudraCT	EUCTR2009-017620-11-NL
CCMO	NL30770.056.10