

Vincristine en gelijktijdige azole behandeling bij kinderen met acute lymfatische leukemie - een farmacokinetiek studie

Gepubliceerd: 26-10-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Dit onderzoek betreft een observationele studie naar bloedspiegels van vincristine die tijdens de standaardbehandeling zal worden uitgevoerd. Hiertoe zullen we op verschillende tijdpunten bloed afnemen om de farmacokinetische gegevens van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Leukemieën
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON35826

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

VCR-azolen studie

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Acute lymfatische leukemie - beenmergkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Stichting Go4Children

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acute lymfatische leukemie, Azolen, Farmacokinetiek, Vincristine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het bestuderen van vincristine farmacokinetiek tijdens gelijktijdige azolen behandeling, die gegeven wordt in het kader van de standaard behandeling

Secundaire uitkomstmaten

1. evalueren van de (neuro) toxiciteit van de combinatie van vincristine en azolen therapie in relatie tot de farmacokinetiek van zowel vincristine als de azolen (itraconazole, fluconazole, voriconazole)
2. De (genetische) factoren evalueren die bijdragen aan de intra-patient variabiliteit in vincristine farmacokinetiek en -dynamiek (bijv. toxiciteit).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Acute lymfatische leukemie (ALL) is de meest voorkomende hematologische maligniteit op de kinderleeftijd en wordt vooral rond het 3e-5e jaar gezien. De overleving van patiënten met ALL is mede door de langdurige behandeling met verschillende middelen chemotherapie zeer goed. De uiteindelijke overleving van de groep medium risico patiënten bedraagt 75% en van de groep hoog risico patiënten 30-70%. Vincristine is een zeer belangrijk onderdeel van de chemotherapeutische behandeling. Een bekende (en dosis beperkende) bijwerking van vincristine is het optreden van neurotoxiciteit. De relatie tussen het plasma concentratie van vincristine enerzijds en het optreden van neurotoxiciteit is in de literatuur niet eensluidend. Er blijkt een grote intra- en inter-individuele variabiliteit van farmacokinetische parameters van vincristine te bestaan. Vincristine wordt in de lever omgezet in metabolieten door het CYP3A-systeem voordat het wordt uitgescheiden in de gal (hepatobiliaire eliminatie). De omzetting door CYP3A5 enzym is efficiënter dan de omzetting door het CYP3A4 enzym. De CYP3A5 expressie is ras afhankelijk (70% van Afro-Amerikanen versus 20% Kaukasiers). Er is een verband aangetoond tussen

het optreden van neurotoxiciteit bij vincristine en de CYP3A5 expressie in kinderen met ALL: lage CYP3A5 expressie geeft verhoogd risico op vincristine neurotoxiciteit.

Tijdens de intensieve behandeling met chemotherapie zijn de kinderen met ALL gevoelig voor het ontwikkelen van infecties. Vooral infecties die veroorzaakt worden door *Aspergillus* (een schimmel) kunnen levensbedreigend zijn. Als bescherming tegen deze infecties worden gedurende bepaalde delen van de chemotherapie behandeling medicatie tegen gisten/schimmels gegeven. De azolen (itraconazole, voriconazole) geven een goede bescherming tegen een infectie met *Aspergillus*. De azole fluconazole wordt gegeven indien er een klinische gistinfectie is. De azole groep remt echter in verschillende mate het leverenzym CYP. Potentieel wordt hierdoor de vincristine plasma concentratie verhoogd wat eventueel tot gevolg kan hebben dat de neurotoxiciteit van vincristine toeneemt.

In meerdere case-reports is ernstige (neuro)toxiciteit gerapporteerd ten tijde van gelijktijdige vincristine en itraconazole therapie. Er zijn echter nog geen gegevens bekend over het effect van azole op de farmacokinetiek van vincristine. Aangezien het geven van azolen noodzakelijk is tijdens de behandeling van kinderen met ALL ter voorkoming van invasieve schimmelinfecties, willen we meer inzicht krijgen in het effect van gelijktijdige azole toediening op de farmacokinetiek van vincristine.

Doel van het onderzoek

Dit onderzoek betreft een observationele studie naar bloedspiegels van vincristine die tijdens de standaardbehandeling zal worden uitgevoerd. Hiertoe zullen we op verschillende tijdpunten bloed afnemen om de farmacokinetische gegevens van vincristine te bepalen. We zullen de farmacokinetische gegevens van vincristine zonder en met azolen met elkaar vergelijken en indien er een duidelijk verschil bestaat tussen de waarden zullen we de covariaten onderzoeken. Gezien de grote intravariabiliteit die beschreven is ten aanzien van de farmacokinetiek van vincristine, is het ook belangrijk om eventuele intravariabiliteit van de farmacokinetiek van de azolen te bestuderen. In de analyses zal hier vervolgens voor gecorrigeerd worden, immers hoge spiegels van de azolen geven wellicht meer remming van het CYP3A4/5 systeem en daardoor hogere vincristine spiegels. Tevens beoordelen we de mate van (neuro)toxiciteit tijdens de combinatie therapie. De resultaten van dit onderzoek geven ons meer inzicht in de farmacokinetiek van vincristine bij gelijktijdige azole behandeling. Deze informatie is van essentieel belang in het opstellen van een doseringsrichtlijn indien de middelen gelijktijdig gegeven worden. Gezien het feit dat azole profylaxe geïndiceerd is in deze specifieke patientengroep, is een doseringsrichtlijn noodzakelijk.

Onderzoeksopzet

Een prospectieve, niet-gerandomiseerde observationele multi-center studie zal worden uitgevoerd in patiënten die behandeld worden op de kinderoncologie afdelingen van het Emma Kinderziekenhuis AMC in Amsterdam, het Erasmus MC-Sophia kindziekenhuis in Rotterdam en het Radboud Universitair centrum in Nijmegen voor behandeling van acute lymfatische leukemie (ALL). De studie vindt plaats tijdens de standaard behandeling volgens het landelijke ALLprotocol. Deze behandeling zal tijdens de studie onveranderd gecontinueerd worden.

Random vincristine giften in bepaalde gedeelten van deze behandeling zal bloed worden afgenomen voor het bepalen van plasmaspiegels.

Om het effect van azole therapie op de farmacokinetiek van vincristine te bestuderen zal een populatie farmacokinetiek model gebruikt worden.

Inschatting van belasting en risico

De bloedafnames tijdens de studie geven in deze patientengroep (waarin frequente bloedafnames tijdens het behandeltraject worden uitgevoerd) een minimale belasting. De hoeveelheid zal $10 \times 2.5 \text{ ml} + 1 \times 5 \text{ ml} + 8 \times 0.5 \text{ ml}$ zijn. Het bloed zal uit de centrale lijn worden afgenomen. Door het manipuleren aan de centrale lijn is er een minimaal verhoogd risico op het krijgen van infectie.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Gediagnosticeerd met acute lymfatische leukemie
- Behandeling volgens SKION-ALL protocol; inductie therapie en/of intensificatie therapie voor Medium Risico patienten
- Vincristine 1.5 mg/m² or 2 mg/m² als iv bolus conform nationaal SKION ALL-protocol
- leeftijd 1 - < 18 jaar
- Azolen groep: Profylaxe met azolen volgens reguliere standaard richtlijnen (behandeling met itraconazole, voriconazole is tenminste 5 dagen voor geplande vincristine sampling gestart, 7 dagen indien fluconazole)
- Ondertekend informed consent formulier door ouders-verzorgers

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- bloed afnames voor sampling niet mogelijk
- patient of ouders weigert
- niet in staat om mee te doen aan follow-up
- patienten met onderliggende neurologisch ziekten zoals Charcot-Marie-Tooth of Guillain Barre syndroom
- patienten met het syndroom van Down

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:

4

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-02-2012
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	NL36660.018.11