

Samenvatting en checklist HOVON 97 AML protocol

Titel van het onderzoek

Gerandomiseerde onderhoudsbehandeling met Azacitidine bij oudere patiënten (ouder dan 60 jaar) met Acute Myeloïde Leukemie (AML) of Myelodysplasie (Type RAEB en RAEB-t) met minder dan 5% beenmerg blasten in het beenmerg na 2 chemokuren; een studie naar het effect van onderhoudsbehandeling met Azacitidine.

Doel van het onderzoek

Onderzoek naar het effect van een onderhouds-behandeling met Azacitidine bij oudere patiënten met AML of MDS-RAEB of MDS-RAEB-t ouder dan 60 jaar met minder dan 5% blasten in het beenmerg na 2 chemokuren. Betreft patiënten die niet in aanmerking komen voor allogene hematopoietische cel transplantatie (geen donor of geen informed consent).

Studie-opzet

Het betreft een prospectieve gerandomiseerde multicenter fase III studie.

Eindpunten

- Ziekte vrije periode
- Toxiciteit
- Evalueren welke patiënten met welke prognostische factoren meeste baat hebben bij onderhouds-behandeling met Azactidine

Populatie

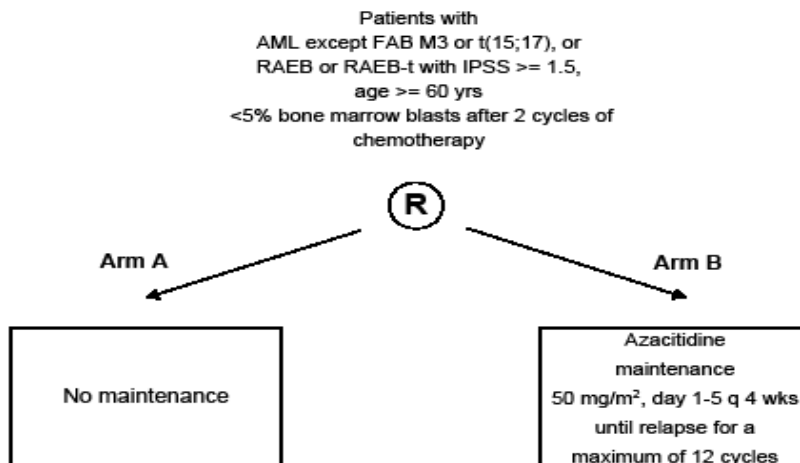
Patiënten ouder dan 60 jaar met een AML of MDS-RAEB of MDS-RAEB-t met minder dan 5% beenmerg blasten na 2 chemokuren. Totaal zullen 126 patienten worden gerandomiseerd.

Toediening van Azacitidine

Randomizatie tussen onderhouds-behandeling met Azacitidine en geen onderhoudsbehandeling. Bij loting in de Azacitidine arm zal er Azacitidine (50 mg/m^2), gegeven worden gedurende 5 dagen. De Azacitidine wordt subcutaan toegediend op het interne dagcentrum. De behandeling zal elke 4 weken herhaald worden tot een maximaal van 12 keer of tot relaps.

Dosisaanpassing van Azacitidine

Voor de start van elke nieuwe (4 wekelijkse) cyclus Azacitidine moeten het aantal ANC $\geq 500 \times 10^9/l$ zijn en het aantal trombocyten $\geq 20 \times 10^9/l$. Als dit niet het geval is moet de kuur 1 week worden uitgesteld om te beoordelen of er voldoende regeneratie is. Dit proces kan zich maximaal 4 keer herhalen, dan moet een beenmerg onderzoek verricht worden om te controleren of er geen recidief is.



Mogelijk te verwachten bijwerkingen en aandachtspunten

Azacitidine is een cytotoxisch geneesmiddel. Niet proliferatieve cellen zijn relatief ongevoelig voor azacitidine. Incorporatie van azacitidine in DNA resulteert in inactivering van DNA-methyl-transferasen, wat leidt tot hypomethylering van DNA. Deze hypomethylering kan resulteren in veranderde genexpressie van tumor onderdrukkende genen. Welke een kankeronderdrukkende functie hebben. Zie verder inleidende tekst Antimetabolieten.

Een Azacitidine vial bestaat uit 100 mg Azacitidine en moet opgelost worden met 4 ml steriel water tot een oplossing van 25 mg/ml. Per spuitje kan maximaal 4 ml worden toegediend. Indien meer moet worden toegediend moet er nog een spuitje worden klaargemaakt en moet de benodigde hoeveelheid gegeven te worden. De Azacitidine-suspensie moet onmiddellijk voorafgaand aan het gebruik worden bereid en de gereconstitueerde suspensie moet binnen 45 minuten worden toegediend. Als er meer dan 45 minuten zijn verstreken, moet de dosering op de juiste wijze worden weggegooid en moet een nieuwe dosering worden bereid. Als het product langere tijd voor het geven van de dosis moet worden gereconstitueerd, moet het onmiddellijk in de koelkast (2°C tot 8°C) worden geplaatst, waarna het gedurende maximaal 8 uur in de koelkast mag worden bewaard. Als er meer dan 8 uur is verstreken sinds de dosis in de koelkast werd geplaatst, moet de dosis op de juiste wijze worden weggegooid en moet een nieuwe dosis worden bereid. De injectiespuit dient gedurende maximaal 30 minuten voorafgaand aan toediening op kamertemperatuur te komen. Als er meer dan 30 minuten zijn verstreken, moet de dosis op de juiste wijze worden weggegooid en moet een nieuwe dosis worden bereid. NB voor subcutane injectie een schone naald gebruiken.

Bijwerkingen:

De bijwerkingen zijn zeer mild. De bijwerkingen die kunnen voorkomen zijn:

Misselijkheid;

Trombopenie;

Neutropenie;

Anaemie;

Huidreactie rond de insteekopening (roodheid, zwelling).

CHECKLIST BEHORENDE BIJ HOVON 97 AML

	Vooraf aan de behandeling (binnen 4 weken voor randomisatie)	Gedurende de onderhouds- behandelingen Elke 4 weken of voor de start van de volgende cyclus	Gedurende de Follow-ups Elke 4 weken tot relaps en elke 4-8 weken daarna
Datum:			
Medische historie	X	X	X
Lichamelijk onderzoek	X	X	X
Performance	X	X	X
Hematologie	X	X	X
Chemie	X	X	X
Beenmerg*			
- Aspiraat	X	¹⁾ X	³⁾ X
- Biopsie	²⁾ X	²⁾ X	²⁾ X
- Cytogenetica		¹⁾ X	¹⁾ X
- Cryopreservatie ⁴⁾	X	¹⁾ X	¹⁾ X
Specifieke onderzoeken			
- X-thorax	X		
- ECG	X		

1) na 24 weken (observatie arm) of na 6 cycli Azacitidine (Azacitidine arm) daarna elke 4 weken tot relaps (beide armen)

2) alleen wanneer aspiraat onvoldoende materiaal oplevert

3) In afwachting van eventueel relaps (relapse is geen redden om uit het protocol te gaan)

4) voor moleculaire studies in de toekomst