

Klinische toepassing van synthetische bewaarvloeistoffen en fotochemische pathogeenreductie bij plaatjesconcentraten bij hemato-oncologische patiënten

Auteurs J.L.H. Kerkhoffs en V.M.J. Novotny

Trefwoorden bewaarmedia, HOVON 82, pathogeenreductie, plaatjesconcentraten, TriPlatestudie

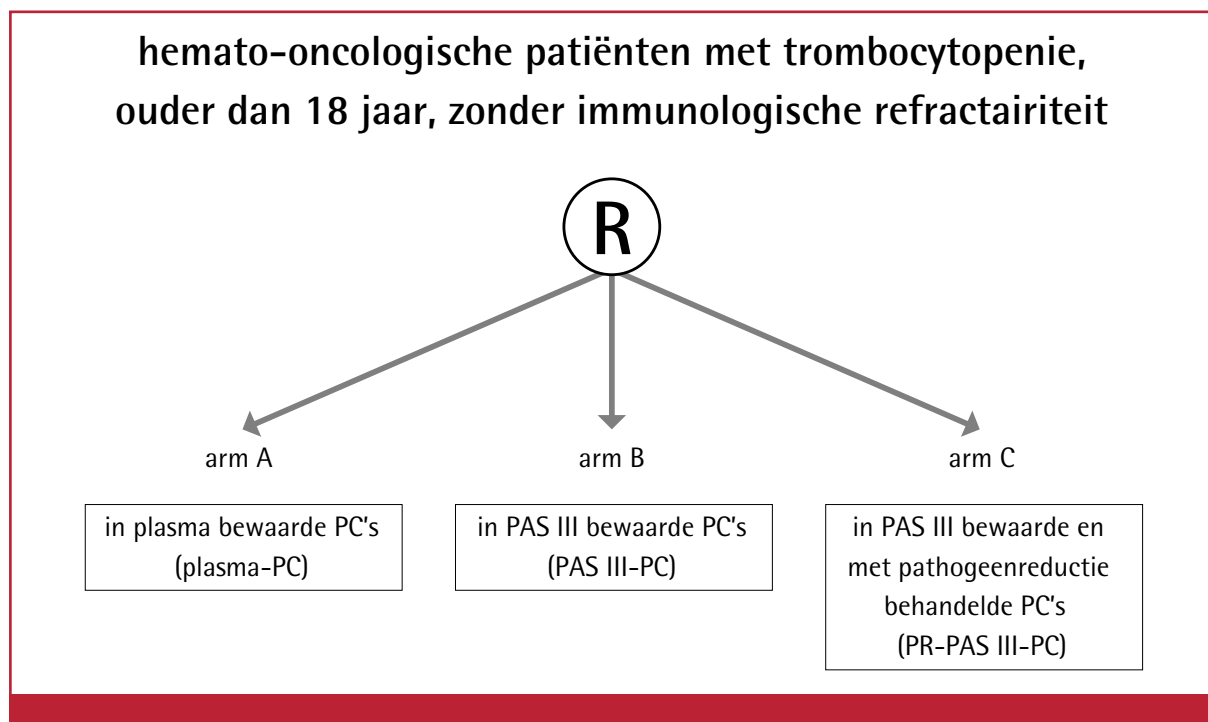
(Ned Tijdschr Hematol 2007;4:23-25)

Inleiding

Transfusies met plaatjesconcentraten (PC's) zijn algemeen geaccepteerd bij de behandeling en preventie van bloedingscomplicaties bij patiënten met een trombocytopenie als gevolg van beenmergsuppressie. De slechte correlatie tussen in-vitro kwaliteitsparameters en klinische effectiviteit maakt klinisch onderzoek noodzakelijk. In samenhang met internationale ontwikkelingen werkt de Stichting Sanquin Bloedvoor-

ziening aan de verbetering van plaatjesproducten, het verlengen van de bewaaruur en de toepassing van synthetische bewaarmedia, al dan niet gecombineerd met fotochemische pathogeenreductietechnieken. Dit met behoud van de optimale kwaliteit van het nieuwe te introduceren plaatjesproduct.

Momenteel worden in Nederland 2 plaatjesproducten toegepast in de kliniek: in plasma bewaarde PC's met een maximale bewaaruur van 7 dagen, en in 'platelet additive solution' (PAS) II bewaarde PC's met een maximale bewaaruur van 5 dagen.¹⁻³



Figuur 1. Opzet van de HOVON 82-studie. Alle plaatjesconcentraten (PC's) worden 1-7 dagen bewaard. R=randomisatie, PAS='platelet additive solution'.

Aanwijzing voor de praktijk

Om de 'supportive care' van hemato-oncologische patiënten te verbeteren, zowel wat betreft de logistiek als vooral de veiligheid, zijn verdere klinische studies essentieel.

In-vitro-onderzoek naar het verlengen van de bewaarduur van PC's met verschillende bewaarmedia toont een acceptabel behoud van metabole parameters aan.⁴ In een zeer recentelijk afgerond onderzoek kon dit ook worden aangetoond voor trombocyten die werden bewaard in PAS III en waren behandeld met fotochemische pathoogenereductie (PR-PAS III-PC's, persoonlijke observatie). Studies naar de klinische effectiviteit van PR-PAS III-PC's zijn echter beperkt en tonen tegenstrijdige resultaten.⁵⁻⁷ Klinische studies zijn noodzakelijk om zowel de mogelijkheid tot verlenging van de bewaarduur als de verbetering van de veiligheid door pathoogenereductie verder te onderzoeken. Uit de samenwerking tussen HOVON en de Stichting Sanquin Bloedvoorziening is een studieprotocol voortgekomen met als doel de klinische effectiviteit te onderzoeken van 3 plaatjesproducten: de HOVON 82- of TriPlatestudie.

HOVON 82- of TriPlatestudie

De HOVON 82-studie onderzoekt de klinische effectiviteit van 3 verschillende plaatjesproducten bij een zo min mogelijk geselecteerde populatie hemato-oncologische patiënten (zie *Figuur 1* op pagina 23). De studie heeft als doel de non-inferioriteit aan te tonen van trombocyten die tot en met 7 dagen worden bewaard in PAS III, met of zonder fotochemische pathoogenereductie, ten opzichte van trombocyten die worden bewaard in plasma.

Het primaire eindpunt van de studie is de 1 uurs-'corrected count increment' (CCI). De secundaire eindpunten van de studie zijn de 24 uurs-CCI, het optreden van bloedingen (WHO-graad ≥ 2), de consumptie van PC's en erythrocytenconcentraten, het transfusie-interval en het aantal transfusiereacties. Daarnaast wordt een aantal patiëntkarakteristieken geregistreerd ten aanzien van de diagnose, de behandeling, de toegediende medicatie en infectieuze complicaties. Zowel het bewuste niet-selecteren van patiënten als het registreren van de patiëntkarakteristieken heeft tot doel om deze in een multivariate analyse te correleren aan de transfusierespons.

Om adequate uitspraken te kunnen doen over eerdergenoemde eindpunten, zijn 1.500 evalueerbare transfusies nodig. Dit komt neer op 300 evalueerbare patiënten. In Nederland worden jaarlijks meer dan 1.000 patiënten op hematologieafdelingen opgenomen voor de (intensieve) behandeling van hemato-oncologische aandoeningen en worden 90.000 PC's getransfundeerd. De voor de studie benodigde aantallen lijken op basis van deze getallen zeer goed haalbaar.

Gekoppeld aan dit onderzoek wordt een aantal meer basale vragen beantwoord. Er zijn plannen om de huidige productkwaliteitstests aan te vullen met nieuwe technieken, zoals het meten van de P-selectine-expressie van bewaarde trombocyten en het meten van de transfusierespons door HLA-specifieke monoklonale antilichamen. De uitkomsten worden vervolgens gecorreleerd aan de klinische effectiviteit en de identificatie van patiëntfactoren die een groter risico geven op bloedingscomplicaties.

Conclusie

Om de 'supportive care' van hemato-oncologische patiënten te verbeteren, zowel wat betreft de logistiek als vooral de veiligheid, zijn klinische studies essentieel. De HOVON 82- of TriPlatestudie is een studie die in meerdere opzichten, en met relatief eenvoudige eindpunten, belangrijke vragen kan beantwoorden. De studietoelators hopen dan ook op brede participatie van hemato-oncologische centra.

Referenties

1. Dijkstra-Tiekstra MJ, Pietersz RN, Hendriks EC, Reesink HW, Huijgens PC. In vivo PLT increments after transfusions of WBC-reduced PLT concentrates stored for up to 7 days. *Transfusion* 2004;44:330-6.
2. De Wildt-Eggen J, Nauta S, Schrijver JG, Van Marwijk Kooy M, Bins M, Van Prooijen HC. Reactions and platelet increments after transfusion of platelet concentrates in plasma or an additive solution: a prospective, randomised study. *Transfusion* 2000;40:398-403.
3. Kerkhoffs JL, Eikenboom JC, Schipperus MS, Van

Wardagen-Vlaswinkel RJ, Brand R, Harvey MS, et al. A multicenter randomized study of the efficacy of transfusions with platelets stored in platelet additive solution II versus plasma. *Blood* 2006;108:3210-5.

4. Van der Meer PF, Pietersz RN, Reesink HW. Storage of platelets in additive solution for up to 12 days with maintenance of good in-vitro quality. *Transfusion* 2004;44:1204-11.

5. Van Rhenen D, Gulliksson H, Cazenave J-P, Pamphilon D, Ljungman P, Kluter H, et al. Transfusion of pooled buffy coat platelet components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment: the Euro SPRITE trial. *Blood* 2003;101:2426-33.

6. McCullough J, Vesole DH, Benjamin RJ, Slichter SJ, Pineda A, Snyder E, et al. Therapeutic efficacy and safety of platelets treated with a photochemical process for pathogen inactivation: the SPRINT Trial. *Blood* 2004;104:1534-41.

7. Janetzko K, Cazenave J-P, Kluter H, Kientz D, Michel M, Beris P, et al. Therapeutic efficacy and safety of photochemically treated apheresis platelets processed with an optimised integrated set. *Transfusion* 2005;45:1443-52.

Ontvangen 22 september 2006, geaccepteerd 13 oktober 2006.

Correspondentieadres

Drs. J.L.H. Kerkhoffs, internist-hematoloog

Stichting Sanquin Bloedvoorziening, Regio Zuidwest
Plesmanlaan 1a
2333 BZ Leiden
E-mailadres: j.kerkhoffs@sanquin.nl

Mw. dr. V.M.J. Novotny, internist-hematoloog

Universitair Medisch Centrum St Radboud
Afdeling Hematologie, Huispost 476
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.

VELCADE®
bortezomib

UNIQUE SCIENCE. UNIQUE STRENGTH.

Referenties en productinformatie behorende bij advertentie elders in dit blad

Referenties

1. Richardson PG, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003;348(26):2609.
2. Jagannath S, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004;127:165-72.
3. Richardson PG, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487-98.
4. Richardson P, et al. Bortezomib continues to demonstrate superior efficacy compared with high-dose dexamethasone in relapsed multiple myeloma: updated results of the APEX trial. Poster presentation at American Society of Hematology congress, dec 2005.

samenstelling Elke injectieflacon bevat 3,5 mg bortezomib (als mannitol boronaat ester). Na bereiding bevat 1 ml oplossing voor injectie 1 mg bortezomib. **indicaties** Velcade is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van progressief multipel myeloom bij patiënten die minstens één eerdere behandeling hebben gehad en die reeds een beenmergtransplantatie ondergaan hebben of die hiervoor niet in aanmerking komen. **dosering en toediening** De aanbevolen startdosering van bortezomib is 1,3 mg/m² lichaamsoppervlakte twee keer per week gedurende twee weken (toediening op dag 1, 4, 8 en 11), gevolgd door een 10-daagse rustperiode (dag 12-21). Deze periode van drie weken wordt beschouwd als één behandelingscyclus. Tussen opeenvolgende doses van Velcade moet minstens 72 uur zitten. De bereide oplossing wordt toegediend als een intraveneuze bolusinjectie (3-5 seconden) via een perifere of centrale intraveneuze katheter, gevolgd door een spoeling met 0,9% NaCl. Aanbevolen dosisaanpassingen tijdens behandeling en hervatting van de behandeling: zie uitgebreide toelichting in de IB1-tekst. **contra-indicaties** Overgevoeligheid voor bortezomib, borium of een van de hulpstoffen. Ernstige leverbeschadiging. **waarschuwingen** (zie de uitgebreide informatie in de IB1-tekst) Tijdens de behandeling met Velcade dient regelmatig een complete bloedtelling, inclusief plaatjestelling, plaats te vinden. Gastro-intestinale toxiciteit, waaronder misselijkheid, diarree, braken en obstipatie, komen zeer vaak voor tijdens behandeling met Velcade. De behandeling gaat zeer vaak gepaard met hematologische toxiciteit (trombocytopenie, neutropenie, anemie). De behandeling met Velcade is zeer vaak geassocieerd met perifere neuropathie, die hoofdzakelijk sensorisch is, hoewel zeldzame gevallen van gemengde sensorisch-motorische neuropathie zijn gerapporteerd. Epileptische aanvallen werden soms gerapporteerd bij patiënten die geen voorgeschiedenis hadden van zulke aanvallen of van epilepsie. De behandeling is vaak in verband gebracht met orthostatische/houdingsafhankelijke hypotensie. Het ontstaan of verergeren van congestief hartfalen is gemeld tijdens de behandeling met bortezomib. Er werden geïsoleerde gevallen van QT-verlenging waargenomen. Gebleken is dat de incidentie van ernstige bijwerkingen bij patiënten met milde tot matige verminderde nierfunctie hoger is dan bij patiënten met een normale nierfunctie. Patiënten met een verminderde leverfunctie dienen met uiterste voorzichtigheid te worden behandeld en verlaging van de dosering moet overwogen worden. Omdat bortezomib een cytotoxisch middel is en snel maligne plasmacellen kan doden, kunnen complicaties door het tumorlysisyndroom optreden. De invloed van proteasomremming door bortezomib op stoornissen die verbonden zijn met eiwitstapeling, zoals amyloïdose, is niet bekend. Voorzichtigheid is geboden bij deze patiënten. Een normale leverfunctie moet bevestigd worden en de nodige voorzichtigheid is geboden bij patiënten die orale anti-diabetica toegediend krijgen. **interacties** Patiënten die bortezomib toegediend krijgen in combinatie met krachtige CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol, ritonavir), CYP2C19-remmers (fluoxetine) of CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine) moeten zorgvuldig gevolgd worden. Voorzichtigheid is geboden wanneer bortezomib wordt gecombineerd met CYP3A4- of CYP2C19-substraten. Uit in-vitrostudies is gebleken dat bortezomib een zwakke remmer is van de cytochrom-P450(CYP)-isozymen 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 en 3A4. Studies wijzen er tevens op dat bortezomib geen inductor is van CYP1A2 en 3A4. **bijwerkingen** zie hiervoor de IB1-tekst. Hier worden de bijwerkingen opgesomd die onder 'zeer vaak' en 'vaak' staan gegroepeerd: herpes zoster, longontsteking, bronchitis, sinusitis, nasofaryngitis, herpes simplex, trombocytopenie, anemie, neutropenie, leukopenie, lymfopenie; verminderde eetlust, dehydratie, hyperglykemie, hypokaliëmie, slapeloosheid, angst, verwardheid, depressie; perifere neuropathie, perifere sensorische neuropathie, hoofdpijn, paresthesie, duizeligheid (exclusief vertigo), smaakstoornis, verergerde perifere neuropathie, polyneuropathie, gevoelsstoornis, hypo-esthesie, tremor; wazig zien, pijn aan de ogen; vertigo; orthostatische en posturale hypotensie, hypotensie, aderonsteking, hematoom, hypertensie; dyspnoe, neusbloeding, inspanningsgerelateerde dyspnoe, rhinorroe, hoesten; misselijkheid, diarree, braken, obstipatie, buikpijn, dyspepsie, niet gevormde ontlasting, pijn in de bovenbuik, flatulentie, opgezette buik, hik, mondulcera, faryngolaryngeale pijn, stomatitis, droge mond; huiduitslag, jeuk, erythem, periorbitaal oedeem, urticaria, jeukende huiduitslag, verhoogde zweetproductie, droge huid, eczeem; myalgie, pijn in de ledematen, spierkrampen, artralgie, botpijn, perifere zwelling, spierzwakte, rugpijn, skeletspierpijn; nierfunctievermindering, dysurie; moeheid, temperatuursverhoging, zwakte, rigor, malaise, griepachtige verschijnselen, perifere oedeem, pijn, lethargie, oedeem, pijn op de borst, asthenie; gewichtsvermindering, verhoogd bloedlactaatdehydrogenase. **uitgebreide productinformatie** op verzoek beschikbaar. datum november 2005.

ORTHO BIOTECH
EEN DIVISIE VAN JANSSEN-CILAG B.V.

Internet: www.janssen-cilag.nl, E-mail: obi@jacnl.jnj.com, Telefoon: 0800-020 21 22

Neulasta® & care
(pegfilgrastim)

De weg naar therapeutisch succes

Neulasta 6 mg. **Samenstelling:** Neulasta voorgevulde spuit bevat 6 mg pegfilgrastim in 0,6 ml (10 mg/ml) oplossing voor injectie. **Indicaties:** Verminderen van de duur van de neutropenie en de incidentie van febrile neutropenie bij patiënten die behandeld worden met cytotoxische chemotherapie voor maligniteiten (met uitzondering van chronische myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom). **Dosering en wijze van toediening:** Een enkele voorgevulde spuit à 6 mg per chemotherapiecyclus, per injectie s.c. ongeveer 24 uur na cytotoxische chemotherapie. Er zijn onvoldoende gegevens om het gebruik van Neulasta aan te bevelen bij personen < 18 jaar. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor pegfilgrastim, voor filgrastim, voor eiwitten afkomstig van E. coli of voor één van de hulpstoffen. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Beperkte klinische data suggereren een vergelijkbaar effect voor pegfilgrastim en filgrastim op de tijd tot herstel van ernstige neutropenie bij patiënten met de novo acute myeloïde leukemie. Echter, de langtermijneffecten bij acute myeloïde leukemie zijn nog niet vastgesteld, daarom met voorzichtigheid gebruiken bij deze patiëntengroep. Na toediening van G-CSF zijn in zeldzame gevallen pulmonale nadelige effecten, in het bijzonder diffuse longfibrose, gerapporteerd. Hoger risico lopen patiënten met een recente geschiedenis van longinfiltratie of pneumonie. Ontstaan van pulmonale symptomen, die gepaard gaan met radiologische kenmerken van longinfiltratie, en verslechtering van de longfunctie samen met een stijging van het aantal neutrofielen, kunnen voortekenen zijn van "Adult Respiratory Distress Syndrome" (ARDS). Overweeg zorgvuldig het gebruik van Neulasta. Er zijn vaak voorkomende, maar i.h.a. asymptomatische gevallen van miltruptuur opgetreden bij gezonde donoren en patiënten na toediening van G-CSFs. Diagnose miltruptuur overwegen bij patiënten met pijn links boven in de buik of ter hoogte van de schouder. Regelmatige controle van het aantal trombocyten en de hematocriet wordt aanbevolen. **Interacties:** Vanwege de mogelijke gevoeligheid van snelredende myeloïde cellen voor cytotoxische chemotherapie, dient Neulasta ongeveer 24 uur na de toediening van de cytotoxische chemotherapie te worden toegediend. Gelijktijdig gebruik met chemotherapie is niet bestudeerd bij patiënten. Klinische studies geven geen aanwijzingen van interacties van Neulasta met andere geneesmiddelen. **Zwangerschap en borstvoeding:** Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van pegfilgrastim bij zwangere vrouwen. Tijdens de zwangerschap niet gebruiken tenzij er een duidelijke noodzaak is. Neulasta niet toedienen aan vrouwen die borstvoeding geven. **Bijwerkingen:** In onderzoek bij patiënten met maligniteiten behandeld met cytotoxische chemotherapie, werden bijwerkingen gemeld als gevolg van de maligniteit of door de cytotoxische chemotherapie. Zeer vaak voorkomende bijwerking was botpijn, gewoonlijk licht tot matig en van voorbijgaande aard. Allergische reacties inclusief anafylaxie, huiduitslag, urticaria, angioedeem, kortademigheid en hypotensie die optreden bij de initiële of daaropvolgende behandelingen zijn gerapporteerd. Verder werden asymptomatische, reversibele lichte tot matige stijging van urinezuur, alkalische fosfatase en lactaatdehydrogenase waargenomen bij patiënten behandeld met cytotoxische chemotherapie. Misselijkheid werd waargenomen bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten die chemotherapie ontvingen. Vaak voorkomende, maar meestal asymptomatische gevallen van miltruptuur en zeer zeldzame gevallen van miltruptuur. Zeldzame pulmonale nadelige effecten, zoals diffuse longfibrose, pulmonaal oedeem, longinfiltraten en pulmonale fibrose. Sommige van de gerapporteerde gevallen hebben geresulteerd in een falende ademhalingsfunctie of ARDS wat fataal kan zijn. Zeldzame gevallen van trombocytopenie en leukocytose. Zeer zeldzame gevallen van Sweet's syndroom. De volgende bijwerkingen werden in klinisch onderzoek waargenomen in een frequentie van 1% tot 10%: pijn op de injectieplaats, specifieke pijn op de borst (niet-cardiaal), hoofdpijn en musculo-skeletale pijn. **Verpakking:** Neulasta 6 mg, oplossing voor injectie per voorgevulde spuit in blisterverpakking. EU-registratienummer EU/1/02/227/001-002. **Aflevering en vergoeding:** U.R. Neulasta wordt volledig vergoed. Voor prijzen zie Z-index. Voor meer informatie zie de geregistreerde productinformatie. Amgen B.V. te Breda, tel. 076-5732500. Oktober 2005

AMGEN®