

Effect van acetylcysteine op thiopurine gerelateerde hepatotoxiciteit in patiënten met chronische inflammatoire darmziekten

Gepubliceerd: 24-02-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

1. Het effect van acetylcysteine co-administratie op thiopurine gerelateerde hepatotoxiciteit onderzoeken 2. De relatie tussen hepatotoxiciteit, thiopurinemetabolieten, beschikbaarheid van aminozuren en markers voor oxidatieve stress onderzoeken3....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON33536

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NACTOX

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

hepatotoxiciteit, lever schade

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: HLW,HLW bv Helmond

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: acetylcysteine, chronisch inflammatoire darmziekten, hepatotoxiciteit, thiopurines

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Verandering van de levertesten waaronder aspartaat aminotransferase (ASAT), alanine aminotransferase (ALAT), alkalisch fosfatase (AF), gamma-glutamyl transferase (GGT) en bilirubine (Bili).

Secundaire uitkomstmaten

1. Het onderzoeken van de invloed van acetylcysteine co-administratie op thiopurinemetabolieten (6-TGN, 6-MMPR), xanthine oxidase (XO) activiteit, aminozuur beschikbaarheid en parameters voor oxidatieve stress.

2. Onderzoeken van een relatie tussen de mate van hepatotoxiciteit en thiopurine metabolieten, XO activiteit, parameters voor oxidatieve stress en beschikbaarheid van aminozuren.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Thiopurines zoals azathioprine, 6-mercaptopurine en 6-thioguanine zijn frequent voorgeschreven immunomodulerende medicijnen bij de behandeling van chronische inflammatoire darmziekten (IBD) zoals de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. Een frequent voorkomende bijwerking is enige vorm van levertestafwijkingen, ofwel hepatotoxiciteit. De pathofysiologie van deze levertestafwijkingen is niet goed bekend. Echter, ratmodellen hebben laten zien dat glutathiondepletie mogelijk hieraan bijdraagt. Deze depletie is mogelijk het gevolg van een toename van oxidatieve stress, dat door thiopurinegebruik geïnduceerd is. Deze dierstudies toonden een beschermend effect van het anti-oxidant acetylcysteine

tegen thiopurine gerelateerde hepatotoxiciteit. Acetylcysteine wordt omgezet in cysteine, dat op zijn beurt een precursor is van glutathion samen met enkele andere aminozuren. Door acetylcysteine te suppleren, stijgt de glutathion waardoor de mate van oxidatieve stress mogelijk afneemt.

Of dit principe ook geldt voor humane modellen is slecht onderzocht.

Acetylcysteine suppletie zou de thiopurine gerelateerde hepatotoxiciteit mogelijk kunnen verminderen zodat dosisaanpassing of staken van thiopurinetherapie niet noodzakelijk is. Continueren van thiopurines houdt de ziekte activiteit laag en de behoefte aan dure escape medicijnen zoals biologicals, kan laag blijven.

Doel van het onderzoek

1. Het effect van acetylcysteine co-administratie op thiopurine gerelateerde hepatotoxiciteit onderzoeken
2. De relatie tussen hepatotoxiciteit, thiopurinemetabolieten, beschikbaarheid van aminozuren en markers voor oxidatieve stress onderzoeken
3. Het effect van acetylcysteine co-administratie op thiopurine metaboliëten, beschikbaarheid van aminozuren en markers voor oxidatieve stress bepalen

Onderzoeksopzet

Open label fase II parallele cross-over interventiestudie met een duur van 16 weken. Het beoogde aantal patienten te includeren is 30. Voorafgaand aan definitieve inclusie zal een screening gedaan worden. Eenmaal geïncludeerd zullen patienten een vijftal bezoeken aan de polikliniek afleggen en gedurende vier van de 16 weken acetylcysteine twee maal daags 1200mg gebruiken. De eerste acht weken zullen alle patienten hun thiopurine op gebruikelijke wijze voortzetten, waarna deze in de weken negen tot en met 12 gestaakt worden. In de weken 13 tot en met 16 zal een rechallenge plaatsvinden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Groep 1: thiopurinegebruik wordt gecontinueerd gedurende week 1 t/m 8. In week 1 t/m 4 zal de patient 2 maal daags 1200mg acetylcysteine gebruiken. De weken 5 t/m 8 wordt geen acetylcysteine gebruikt. In de weken 9 t/m 12 wordt de thiopurine therapie gestaakt en gedurende de weken 13 t/m 16 weer hervat. Groep 2: thiopurinegebruik wordt gecontinueerd gedurende week 1 t/m 8. Vanaf week 5 t/m 8 wordt acetylcysteine 2 maal daags 1200mg gebruikt. De weken 9 t/m 12 wordt zowel de thiopurine als de acetylcysteine niet gebruikt. Rechallenge van de thiopurine vindt plaats in de weken 13 t/m 16. Alle patienten komen op de eerste dag van week 1, 5, 9, 13 en 17 op de polikliniek voor bloedafname en het inleveren van een vers urinemonster. Ook wordt naar bijwerkingen gevraagd en de ziekteactiviteit gescoord. Bezoek 1 zal ook gewicht en lengte bepaald worden.

Inschatting van belasting en risico

De (extra) belasting van participatie in deze studie zal bestaan uit een vijftal bezoeken aan de polikliniek waarbij elk bezoek bloed zal worden afgenomen dmv venapunctie en urine zal worden ingeleverd. Het eerste bezoek zal ook een vragenlijst worden afgenomen en lengte en gewicht worden bepaald. Continueren van thiopurinetherapie zou de gediagnosticeerde hepatotoxiciteit kunnen doen toenemen. Echter, het risico op persisterende leverproblematiek is uiterst gering gezien de relatief korte duur van thiopurine continuatie en het staken van thiopurines bij onacceptabele (gedefinieerd in het protocol) stijging van de levertestafwijkingen.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Boterstraat 21e
1811HP Alkmaar
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Boterstraat 21e
1811HP Alkmaar
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)

Getekend informed consent; volwassenen tussen 18 en 70 jaar; ziekte van Crohn of colitis ulcerosa; gebruik van azathioprine, 6MP of 6TG; graad 1 of 2 hepatotoxiciteit op de CTCAE v3.0 van een van de volgende lever testen: aspartaat aminotransferase (ASAT), alanine aminotransferase (ALAT), alkalisch fosfatase (AF), gamma-glutamyltransferase (GGT) en totaal bilirubine (Bili).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Serologische bevestiging van de aanwezigheid van actieve virale hepatitis A, B, C, CMV, EBV; aanwijzingen voor auto-immuun hepatitis (AIH); tekenen van cholestasis; Aanwezige leverafwijkingen of in ziektegeschiedenis waaronder: hepatitis A, B en C, AIH, cirrose, primaire scleroserende cholangitis, primaire biliaire cirrose, hepatocellulair carcinoom, levermetastasen of symptomatisch galsteenlijden; gebruik van methotrexaat of andere chemotherapie anders dan thiopurines in de afgelopen drie maanden; gebruik van acetylcysteine of andere anti-oxidanten tijdens thiopurinegebruik; zwangerschap; borstvoeding; actieve ziekte; 6-TGN > 1200pmol.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 02-12-2009
Aantal proefpersonen: 30
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: fluimucil
Generieke naam: acetylcysteine
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-02-2009
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 13-05-2009
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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2008-005015-17-NL

NL24682.029.09